AUS DEM ROBERT KOCH-INSTITUT
DES BUNDESGESUNDHEITSAMTES BERLIN
ABTEILUNG VIROLOGIE
LEITER: PROFESSOR DR. MED. MEINRAD A. KOCH

KLINISCHE UND LABORMEDIZINISCHE VERÄNDERUNGEN BEI LAV/HTLV-III-INFEKTION

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN
MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
ULRICH MARCUS
AUS RECKLINGHAUSEN

1905

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0036

Druck: Copy-Center in Dahlem
Ladenbergstraße 2-4
1000 Berlin 33
Tel. 831 40 25

AUS DEM ROBERT KOCH-INSTITUT
DES BUNDESGESUNDHEITSAMTES BERLIN
ABTEILUNG VIROLOGIE
LEITER : PROFESSOR DR. MED. MEINRAD A. KOCH

KLINISCHE UND LABORMEDIZINISCHE VERÄNDERUNGEN BEI LAV/HTLV-III-INFEKTION

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE
AN DEN
MEDIZINISCHEN FACHBEREICHEN
DER
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

VORGELEGT VON
ULRICH MARCUS
AUS RECKLINGHAUSEN

Erster Referent: Prof. Dr. M.A. Koch
Zweiter Referent: Prof. Dr. H.D. Pohle

Promotionsdatum: 30. September 1985

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. M. A. Koch für die Überlassung des Themas.

Ich danke Dr. E. Jovaisas für die kritische Begleitung der Arbeit, Dr. R. Kunze für die Durchführung der immunologischen Untersuchungen sowie den vielen Mitarbeitern des Robert Koch-Instituts für ihre Unterstützung.

Dr. H. D. Heil und Dr. E. Baranowski danke ich für ihre Hilfe bei der Betrachtung der Einzelfalluntersuchungen.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	5
2.	ART UND UMFANG DER DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN	8
3.	ZIELSETZUNG DER VORGELEGTEN ARBEIT	10
4.	BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS UND KLINISCHE DEFINITIONEN	11
5.	MATERIAL UND METHODEN	
5.1.	HTLV-III-SEROLOGIE	13
5.2.	T-LYMPHOZYTENPHÄNOTYPISIERUNG	15
5.3.	β_2-MIKROGLOBULIN	17
5.4.	NEOPTERIN	18
6.	ERGEBNISSE UND DISKUSSIONEN	
6.1.	INFEKTIONSWEGE UND GEGENWÄRTIGER STAND DER VIRUSVERBREITUNG	19
6.2.	SYMPTOMATOLOGIE DER LAV/HTLV-III-INFEKTION	21
6.3.	ALTERSVERTEILUNG UND VORBELASTUNG DURCH ANDERE INFEKTIONSKRANKHEITEN	22
6.4.	AUSWIRKUNG DER LAV/HTLV-III-INFEKTION AUF DIE UNTERSUCHTEN LABORPARAMETER	24
6.5.	EIGNUNG DER UNTERSUCHTEN PARAMETER ZUR VERLAUFSKONTROLLE DER LAV/HTLV-III-INFEKTION	28
	Einzelfallbetrachtungen	32
	Resultate	40
7.	ZUSAMMENFASSUNG	41
	ANHANG	
	Tabellen	
	Schaubilder	
	Literaturangaben	
	LEBENSLAUF	

1. EINLEITUNG

1980 wurde man in den Vereinigten Staaten von Amerika auf eine plötzliche Häufung von Fällen schwerer opportunistischer Infektionen und eine bis dahin nur bei immunsupprimierten Patienten bekannte, aggressive Form des Kaposi-Sarkoms aufmerksam. Diese Krankheiten traten zunächst ausschließlich bei homosexuellen Männern, später auch bei i.v.-Drogenabhängigen auf. (1)

Klinische und labordiagnostische Untersuchungen zeigten, daß diese Patienten Störungen in ihrem zellulären Immunsystem aufwiesen. Diese Störungen manifestieren sich besonders deutlich in einer absoluten und relativen, persistierenden Verminderung der T-Helferzellen. (2)

Auf Grund dieser Befunde faßte man die beobachteten Erkrankungen unter der Bezeichnung Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) zusammen. *

Im weiteren Verlauf zeigte sich, daß sich die Erkrankungen vor allem in der Gruppe der Homosexuellen, der i.v.-Drogenabhängigen und nach einiger Zeit auch der Hämophilen häuften. Diese Gruppen wurden daher als Risikogruppen definiert (Entwicklung der Fallzahlen und Verteilung auf Risikogruppen s. Anhang). (3)

---

* AIDS: Ein erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS) liegt bei solchen Patienten vor, bei denen Krankheiten auftreten, persistieren oder rezidivieren, die auf Defekte im zellulären Immunsystem hinweisen (z.B. lebensbedrohliche Infektionen mit opportunistischen Erregern wie Pneumocystis carinii) und bei denen für diese Immundefekte keine bereits bekannten Ursachen vorliegen oder bei Patienten, die an einem Kaposi-Sarkom erkranken und jünger als 60 Jahre sind. Neben den häufigsten Manifestationen Pbneumocystis-carinii-Pneumonie und Kaposi-Sarkom kommen in etwa 20 % der Fälle andere opportunistische Infektionen bzw. andere Malignome vor. (4)

In der Anamnese der Erkrankten und bei Umfelduntersuchungen in den AIDS-Risikogruppen stieß man auf ein Syndrom, das charakterisiert war durch Lymphknotenschwellungen und zum Teil damit kombinierten konstitutionellen Symptomen wie unerklärlichem Fieber, Nachtschweiß, Durchfällen, Gewichtsverlust und Leistungsabfall. (5)

Man vermutete einen Zusammenhang mit AIDS und bezeichnete diesen Symptomenkomplex deshalb als AIDS-related-complex (ARC).

Bei Verlaufsbeobachtungen erkannte man, daß nur ein Teil der Patienten mit der Diagnose eines ARC das Vollbild des Immundefekts entwickelte, ein Teil klinisch mehr oder weniger stationär blieb und bei einem Teil der Patienten die klinische Symptomatik rückläufig war. (6)

Die Epidemiologie der Erkrankungen legte den Verdacht nahe, daß ihnen ein infektiöses Agens zugrundeliegen müsse. (7)

Die intensive Suche nach einem Erreger führte relativ rasch zum Erfolg. Nahezu gleichzeitig berichteten im Frühjahr 1984 die Arbeitsgruppen um Professor Montagnier am Pasteur-Institut in Paris und Professor Gallo vom National Cancer Institute von der Entdekkung eines bisher unbekannten Virus, das Ähnlichkeit mit den sogenannten Typ-D-Retroviren hat. Vergleichsuntersuchungen ergaben, daß es sich um eng miteinander verwandte oder identische Viren handelt. Das Virus konnte bei einer Reihe von AIDS-Patienten aus verschiedenen Risikogruppen direkt durch Isolierung nachgewiesen werden. (8)

Serologische Untersuchungen erbrachten bei 80-90 % der Erkrankten, einem beträchtlichen Teil der Risikogruppen angehörenden Personen und einer nur verschwindend geringen Zahl von nicht zu Risikogruppen zählenden Kontrollpersonen den Nachweis von Antikörpern gegen dieses Virus, das von Montagnier als Lymphadenopathievirus (LAV), von Gallo als humanes T-Zell-lymphotropes Virus Typ III (HTLV-III) bezeichnet wurde. (9)

Untersuchungen zeigten, daß dieses Virus einen besoderen Tropismus für T-Helferzellen besitzt und diese schließlich zerstört, eine Eigenschaft, wie sie auf Grund der bis dahin erhobenen klinischen und labordiagnostischen Untersuchungen für den vermuteten AIDS-Erreger gefordert wurde. (10)

Hieraus muß man schließen, daß LAV/HTLV-III eine entscheidende Rolle bei der Entstehung von AIDS spielt. Inwieweit andere zusätzliche Faktoren Einfluß auf die Krankheitsentwicklung nehmen ist noch nicht geklärt.

2. ART UND UMFANG DER DURCHGEFÜHRTEN UNTERSUCHUNGEN

In Berlin wurden die ersten AIDS-Fälle Ende 1982 bis Frühjahr 1983 beobachtet. Inzwischen nimmt die Zahl der Fälle ständig zu (Entwicklung der Fallzahlen und Verteilung auf Risikogruppen in der BRD und West-Berlin s. Anhang).

Seit Anfang 1983 wurden am Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes Untersuchungen zur Erkennung des Krankheitsbildes AIDS und assoziierter Symptomenkomplexe durchgeführt.

Im Rahmen dieser Bemühungen wurde am Robert Koch-Institut eine Beratungsstelle eingerichtet, in der vor allem Mitglieder der Risikogruppe homosexueller Männer untersucht und beraten wurden.

Außerdem wurden Blut- und Serumproben von Patienten niedergelassener Ärzte und aus Berliner Krankenhäusern untersucht.

Bei den Untersuchungen in der Beratungsstelle wurde eine eingehende Anamnese erhoben und der körperliche Befund dokumentiert. Dabei wurden insbesondere folgende Parameter erfaßt:

- chronische Lymphadenopathie (entsprechend den Kriterien des CDC) *
- Leistungsabfall
- Nachtschweiß
- Gewichtsverlust (mehr als 10 % des Sollgewichts)
- länger dauernde Diarrhoen (länger als 7 Tage) ohne Nachweis einer spez. Ätiologie
- rezidivierende Fieberschübe
- Zunahme der Infektanfälligkeit

Folgende Laboruntersuchungen wurden durchgeführt:

---

* An mindestens zwei extrainguinalen Lokalisationen (Durchmesser der Lymphknoten jeweils mindestens 1 cm) länger als zwei Monate persistierend.

- Bestimmung von Lymphozytensubpopulationen (T-Helfer/T-Suppressor-Quotient)
- Bestimmung von β_2-Mikroglobulin im Serum
- Bestimmung von Neopterin im Serum
- Bestimmung von α_1-Interferon im Serum
- Bestimmung der Immunglobuline im Serum

Darüberhinaus wurden Antikörper gegen CMV, EBV, HBV und Treponema pallidum bestimmt.

Das aus 15 ml Vollblut gewonnene Serum wurde portioniert und bis zur Untersuchung bei -70° C gelagert. Für die Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen wurden 30 ml heparinisiertes Vollblut gewonnen.

Eine vorläufige Auswertung dieser Untersuchungen wurde im Bundesgesundheitsblatt 27/Nr. 8 (Aug. 1984) veröffentlicht.

Im August 1984 wurde am Robert Koch-Institut ein Nachweisverfahren auf Antikörper gegen das humane lymphotrope Retrovirus Typ III (HTLV-III) auf der Basis eines quantitativen Elisa etabliert. Zur Absicherung und routinemäßigen Überprüfung niedrigtitriger Befunde wurde die Western-Blot-Analyse eingesetzt.

Die bis zu diesem Zeitpunkt gesammelten Seren wurden nachträglich auf Antikörper gegen LAV/HTLV-III überprüft. Neu eingehende Seren wurden routinemäßig auf LAV/HTLV-III-Antikörper untersucht.

Bei Personen, bei denen Antikörper gegen LAV/HTLV-III nachweisbar waren, wurden in der Regel auch Neopterin und β_2-Mikroglobulin im Serum bestimmt. Bei einem Teil dieser Personen wurden auch die Lymphozytensubpopulationen bestimmt.

Aufgrund der bis dahin vorliegenden Auswertung früherer Untersuchungen konnte angenommen werden, daß diese drei Parameter die deutlichste Beziehung zur LAV/HTLV-III-Infektion haben würden. (12)

3. ZIELSETZUNG DER VORGELEGTEN ARBEIT

Ziel der vorgelegten Arbeit ist die Sichtung der erhobenen klinischen und labormedizinischen Befunde und ihre Zuordnung zur LAV/HTLV-III-Infektion. Es soll versucht werden, einen vorläufigen Einblick in Epidemiologie und Symptomatologie dieser Infektion zu gewinnen.

Weiterhin soll die Auswirkung der LAV/HTLV-III-Infektion auf die untersuchten Labor-Parameter gezeigt und geprüft werden, inwieweit sich eine unterschiedliche klinische Symptomatik in diesen niederschlägt.

Schließlich soll diskutiert werden, ob einer oder mehrere dieser Parameter geeignet sind, eine objektivierbare Aussage über den Verlauf der Infektion zu ermöglichen.

4. BESCHREIBUNG DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS UND KLINISCHE DEFINITIONEN

Die synoptische Betrachtung von klinischen und labormedizinischen Parametern wurde an Hand eines Kollektivs von ca. 450 homosexuellen Männern vorgenommen. Zu etwa gleichen Teilen rekrutieren sich diese Personen aus Besuchern der Beratungsstelle im Robert Koch-Institut und Patienten zweier niedergelassener Internisten. Die Untersuchungen wurden in der Zeit zwischen Januar 1983 und Dezember 1984 durchgeführt. Dieses Kollektiv ist relativ umfassend dokumentiert und nach weitgehend vergleichbaren Kriterien in klinische Gruppen eingeteilt. Diese klinischen Gruppen werden in Anlehnung an das amerikanische CDC (Center for Disease Control) folgendermaßen definiert:

- AIDS: Ein erworbenes Immundefektsyndrom (AIDS) liegt bei solchen Patienten vor, bei denen Krankheiten auftreten, persistieren oder rezidivieren, die auf Defekte im zellulären Immunsystem hinweisen (z.B. lebensbedrohliche Infektionen mit opportunistischen Erregern wie Pneumocystis carinii) und bei denen für diese Immundefekte keine bereits bekannten Ursachen vorliegen oder bei Patienten, die an einem Kaposi-Sarkom erkrankenund jünger als 60 Jahre sind. Neben den häufigsten Manifestationen Pneumocystis-carinii-Pneumonie und Kaposi-Sarkom kommen in etwa 20 % der Fälle andere opportunistische Infektionen bzw. andere Malignome vor. Es handelt sich vor allem um folgende Krankheitsbilder:

  - Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome
  - Plattenepithelkarzinome der Mundhöhle und des Rectums
  - Toxoplasmose
  - Infektionen mit atypischen Mykobakterien, z.B. Mykobacterium avium intracellulare
  - Diarrhoen, hervorgerufen durch Cryptosporidien
  - Aspergillosen und Infektionen mit Blastomyceten
  - Infektionen mit Cryptococcus neoformans

- AIDS-related-complex (ARC): In Abwandlung der CDC-Definition wurde ein ARC diagnostiziert, wenn folgende klinischen Befunde vorlagen:

- chronische Lymphadenopathie an mindestens zwei extrainguinalen Lokalisationen (Durchmesser der Lymphknoten jeweils mindestens 1 cm), die länger als zwei Monate persistiert

und mindestens zwei der folgenden klinischen Symptome
oder mindestens drei der folgenden klinischen Symptome:

- Durchfälle, die länger als sieben Tage andauern
- Gewichtsverlust (mehr als 10 % des Sollgewichts)
- persistierende oder schubweisende auftretende erhöhte Körpertemperaturen
- Nachtschweiß
- Leistungsabfall

sowie der serologische Nachweis von Antikörpern gegen LAV/HTLV-III.

- Lymphadenopathiesyndrom (LAS): Eine Lymphadenopathie wurde diagnostiziert, wenn eine chronische Lymphadenopathie wie oben beschrieben vorlag und höchstens eines der beschriebenen zusätzlichen Symptome

sowie der serologische Nachweis von Antikörpern gegen LAV/HTLV-III.

- Wurden Antikörper gegen LAV/HTLV-III nachgewiesen und waren die angeführten Definitionen nicht zutreffend, so wurden die Patienten in die Gruppe der klinisch Unauffälligen eingeordnet. Insgesamt war die Zahl dieser Personen klein.

Die Personen, bei denen keine Antikörper gegen LAV/HTLV-III nachgewiesen wurden, wurden nicht weiter unterteilt, obwohl es sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe handelt. Neben völlig gesunden und symptomlosen Probanden umfaßt diese Gruppe auch Personen mit anderen Krankheiten wie z.B. akuten CMV-, Lues-, Hepatitis-B-Infektionen, chronisch persistierenden Hepatitis-B-Infektionen, akuter Gonorrhoe, Condylomata acuminata, Psoriasis u.a.

Bemerkenswert ist der relativ hohe Anteil von Personen mit nicht erklärten Lymphadenopathien und z.T. zusätzlichen konstitutionellen Symptomen in dieser Gruppe.

5. MATERIAL UND METHODEN

5.1. LAV/HTLV-III-SEROLOGIE

Alle Seren wurden bei -70° C gelagert und ohne Inaktivierung benutzt. Die Seren wurden für den ELISA von 1:200 bis 1: 25 600, für die Western-Blot-Analyse 1:30 verdünnt.

Antigen

H9-Zellen und HTLV-III-infizierte H9-Zellen wurden freundlicherweise von Dr. Gallo zur Verfügung gestellt. Die Zellen wurden in RPMI 1640 plus 20 % inaktiviertem foetalen Kälberserum (FKS) kultiviert.

Antigen wurde aus Kulturmedium gewonnen, in dem infizierte H9-Zellen vier Tage propagiert worden waren. Die Zelldichte betrug zu diesem Zeitpunkt 0,5 - 1,0 x 10^6/ml. Nach Entfernung der Zellen durch niedertourige Zentrifugation wurde der Überstand bei 4° C 60 Min. bei 10 000 UpM im Sorval Rotor GSA und anschließend bei 4° C für zwei Stunden bei 19 000 UpM im Beckmann Rotor Typ 19 ohne Bremse zentrifugiert. Das Sediment wurde mit Boratpuffer über Nacht bei 4° C inkubiert. Die gelösten Sedimente wurden vereint und 10 Min. bei 4 000 g zentrifugiert. Die Überstände wurden portioniert und bei -70° C gelagert. Diese Antigenpräparationen entsprechen einem Proteingehalt von etwa 3 mg/ml. Kontrollantigen wurde aus nichtinfizierten H9-Zellen präpariert.

ELISA

Flachbodenmikrotiterplatten wurden mit Antigenverdünung beschichtet und innerhalb von vierzehn Tagen benutzt. Die beschichteten Platten wurden vor Gebrauch zweimal mit Tween-20-haltiger, phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gewaschen, anschließend nur

mit PBS. Seren wurden in PBS, dem 10 % Serum von neugeborenen Kälbern (NCS) und 0,05 % Tween-20 zugesetzt war, verdünnt. Pro Vertiefung wurden 30 Mikroliter Serumverdünnung eingefüllt und zwei Stunden bei 37° C in einer feuchten Kammer inkubiert. Anschließend wurden die Platten wie oben beschrieben gewaschen. Peroxydase-konjugiertes Anti-Human-IgG, verdünnt in PBS mit 1 % FKS wurde zugegeben und 60 Min. bei Raumtemperatur inkubiert. Die Platten wurden wie o.a. gewaschen und 50 Mikroliter Substrat (50 mg 1.2-Phenylendiamin in 100 ml McIlvain-Puffer pH 5,0 plus 30 Mikroliter 30 %iger H_2O_2) zugegeben. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 50 Mikroliter 4 n H_2SO_4 gestoppt und die Extinktion im Dynatech-ELISA-Auswertungsgerät gemessen.

Die höchste Verdünnung eines negativen Standardserums diente zur Einstellung des Nullwertes. Als Titer wurden die höchsten Serumverdünnungen angegeben, deren Extinktion bei 490 nm ≧ 0,1 ist.

Western-Blot-Analyse

Für den Western-Blot wurden die Antigene in Probenpuffer (125 mM Tris-HCl pH 6,8, 2 % Na-dodecylsulfat, 2 % 2-Mercaptoäthanol, 20 % Saccharose) gelöst und die Proteine (500 Mikrogramm/Gel) in einem Polyacrylamidgradientengel (12-17 %) nach Laemmli aufgetrennt. Die aufgetrennten Proteine wurden auf Nitrozellulose in einer BioRAD-Transblot-Zelle übertragen. Nach Transfer wurde die Nitrozellulosemembran in 3 mm breite Streifen geschnitten und bei 4° C aufbewahrt. Vor Gebrauch wurden die Streifen in PBS mit 20 % Pferdeserum (HS) angefeuchtet. Testseren wurden 1:30 in PBS mit 20 % HS und 10 % NCS verdünnt. Inkubation der Streifen mit verdünnten Seren erfolgte für eine Stunde bei Raumtemperatur auf einem Schütteltisch. Anschließend wurden die Streifen fünfmal mit PBS, 0,05 % Tween-20, gewaschen. Die an die Antigene gebundenen Antikörper wurden mit Hilfe des Biotin-Streptavidin-Nachweissystems der

Firma Amersham und einer nachfolgenden Peroxydase-Reaktion sichtbar gemacht.

Im LAV/HTLV-III-ELISA positive Seren erkennen im Western-Blot das p24-Antigen. Die meisten Seren erkennen zusätzlich Antigene mit einem Molekulargewicht von 18 000 und 42 000.

Patientenseren mit Titern 1:800 und 1:1 600 wurden routinemässig im Western-Blot nachkontrolliert. Insgesamt handelt es sich hierbei um weniger als 3 % aller bisher getesteten Seren. Diese Kontrolle ergab, daß Seren mit Titern 1:1 600 in der Regel im Western-Blot positiv reagieren, während Seren mit Titern 1: 800 in der Regel negativ waren. Es ist nicht auszuschließen, daß Seren mit erhöhter Ig-Konzentration unspezifische Reaktionen im ELISA ergeben.

5.2. T-LYMPHOZYTENPHÄNOTYPISIERUNG

Bestimmungen der Lymphozytensubpopulationen wurden schon früh in der Diagnostik von AIDS und ARC eingesetzt. Dem Quotienten aus T-Helfer- und T-Suppressor-Zellen (OKT 4/OKT 8) kommt eine besondere Bedeutung zu. Es werden dafür Normalwerte zwischen 1,6 und 1,9 mit einer Standardabweichung von 0,3 - 0,7 angegeben. Die Einzelwerte streuen in allen untersuchten Populationen beträchtlich. Die Normalwerte bei den von uns untersuchten klinisch gesunden homosexuellen Männern sind gegenüber den angegebenen Normalwerten mäßig erniedrigt. (13)

Außer AIDS und ARC führen auch andere Infektionen und Erkrankungen zu einer Verminderung oder Umkehrung des Quotienten. Die wichtigsten davon sind Infektionen mit:

- Epstein-Barr-Virus
- Cytomegalievirus
- Hepatitis-B-Virus
- Treponema pallidum
- Toxoplasma gondii
- Mycobacterium tuberculosis

Nicht infektiöse Ursachen können Neoplasien (vor allem maligne Lymphome) sein. Nach Impfungen mit Tetanustoxoid wird eine ähnliche, voll reversible Verschiebung des Quotienten beschrieben. (14)

Bestimmung der Lymphozytensubpopulationen

Die Trennung der Lymphozyten aus dem peripheren Blut wurde innerhalb von drei Stunden nach Gewinnung des Blutes durchgeführt. Sie erfolgte über einen Dichtegradienten mit Ficoll-Hypaque der Firma Pharmacia, Fine Chemicals, Uppsala, Schweden, durch Zentrifugation bei 400 g für 30-40 Min. Anschließend wurden die Lymphozyten dreimal in PBS gewaschen und in Kulturmedium RPMI 1640 überführt. Um ein capping zu verhindern, haben wir dem Medium 0,1 % Na-Acid zugesetzt. Die Markierung der Oberflächenantigene erfolgte mit monoklonalen Antikörpern aus Mäusen gegen Leu 4, Leu 3b und Leu 2b, entsprechend OKT 3, OKT 4 und OKT 8 der Firma Becton and Dickinson, bzw. der Firma Ortho. Wir inkubierten im Eisbad für 15 Min. in getrennten Ansätzen. Nach drei Waschschritten wurden die Zellen mit an Kaninchen-anti-Maus-IgG gekoppeltem FITC (Fluorescein-Iso-Thiocyanat) erneut im Eisbad inkubiert. Nach Auswaschen von überschüssigem FITC wurden die Zellen auf Objektträger aufgebracht und unter dem Fluoreszenzmikroskop ausgezählt. Der Quotient errechnet sich aus dem prozentualen Anteil OKT 4-positiver Zellen dividiert durch den prozentualen Anteil OKT 8-positiver Zellen.

Ein Teil der Bestimmungen wurde im Cytofluorometer (Epics-C, Firma Coulter) durchgeführt. Dafür wurde Venenblut in der vom Hersteller angegebenen Technik mit FITC-konjugierten monoklonalen Antikörpern (Firma Becton Dickinson bzw. Firma Coulter) inkubiert.

Parallel durchgeführte Bestimmungen hatten gezeigt, daß die Ergebnisse der beiden Methoden weitgehend vergleichbar waren.

5.3. β_2-MIKROGLOBULIN

β_2-Mikroglobulin, ein Eiweißkörper, der mit dem HLA-Molekül assoziiert ist und auf allen kernhaltigen menschlichen Zellen gefunden wird, ist im Serum gesunder Menschen in einer Konzentration bis 2 mg/l nachweisbar.

Es gibt Beobachtungen, wonach die Produktion und Exkretion von β_2-Mikroglobulin erhöht ist, wenn Zellen proliferieren.

Die Serumspiegel sind von der glomerulären Filtrationsleistung abhängig, was zu erhöhten Serumspiegeln bei Nierenfunktionsstörungen führt. Damit ist wahrscheinlich die altersabhängige Zunahme von β_2-Mikroglobulin erklärt. Ob die erhöhten β_2-Mikroglobulinspiegel bei chronischen Hepatitiden und der primären biliären Zirrhose Ausdruck einer insuffizienten Metabolisierung in der Leber oder durch erhöhte Produktion des Moleküls verursacht sind, ist nicht geklärt.

Primäre Erhöhungen von β_2-Mikroglobulin finden sich bei epithelialen Tumoren, bei Vergiftungen mit Schwermetallen, bei lymphoproliferativen Erkrankungen, bei myeloproliferativen Erkrankungen, im Verlauf einer infektiösen Mononukleose und einer Reihe von anderen viralen Erkrankungen, außerdem bei Spondylitis ancylosans, rheumatischer Arthritis und systemischem Lupus erythematodes. (15)

Bestimmung von β_2-Mikroglobulin

Wir bestimmten β_2-Mikroglobulin im Serum mit dem Radioimmunoassay der Firma Pharmacia (Phadebas, β_2-Mikrotest) nach Anweisung des Herstellers.

5.4. NEOPTERIN

Das im menschlichen Serum gefundene Neopterin stammt aus dem Folsäurestoffwechsel. Es wird, zumindest unter in vitro-Bedingungen, bevorzugt von stimulierten T-Lymphozyten gebildet. Im Serum von Gesunden werden Spiegel von weniger als 9 pMol/ml nachgewiesen. Höhere Serumspiegel, bzw. eine vermehrte Ausscheidung im Urin werden gefunden bei:

- atypischen Formen der Phenylketonurie, die nicht durch eine Störung der Phenylalaninhydroxylase bedingt sind
- einer Reihe von epithelialen malignen Tumoren und myeloproliferativen Erkrankungen, wobei besonders hohe Werte gemessen wurden, wenn die Leber primär oder sekundär betroffen war
- malignen Lymphomen
- einer Reihe von Virusinfektionen, wie z.B. Mumps, Röteln, Varicellen, Influenza u.a.
- Tuberkulose
- Kollagenosen
- Kontaktdermatitiden
- Allotransplantatabstoßungen

Dabei scheint die erhöhte Neopterinproduktion bei malignen Tumoren Folge einer T-Zell-vermittelten Tumorabwehr zu sein. (16)

Bestimmung von Neopterin

Wir bestimmten die Spiegel von Neopterin im Serum mit einem Radioimmunoassay der Firma Henning aus tiefgefrorenem Serum nach den Anweisungen des Herstellers.

6.ERGEBNISSE UND DISKUSSION

6.1. INFEKTIONSWEGE UND GEGENWÄRTIGER STAND DER VIRUSVERBREITUNG

Die am Robert Koch-Institut durchgeführten Untersuchungen zeigen, daß LAV/HTLV-III-Antikörper z.Zt. noch fast ausschließlich bei Mitgliedern der drei Hauptrisikogruppen sowie deren heterosexuellen Intimpartnern nachweisbar sind. Bisher gibt es keinerlei Anhalt dafür, daß soziale oder häusliche Kontakte mit LAV/HTLV-III-positiven Personen zu einer Infektion führen können, sofern eine parenterale Inokulation von virushaltigem Material vermieden wird. Eine Reihe von Personen, die mit nachweislich LAV/HTLV-III-positiven Partnern z.T. fortgesetzte Intimkontakte unterhielt, sowohl heterosexuelle als auch homosexuelle, zeigte auch bei wiederholten Untersuchungen keine Hinweise auf eine stattgehabte Infektion. Das legt die Vermutung nahe, daß Schleimhautkontakte allein noch nicht zur Infektion führen und daß zusätzliche Bedingungen erfüllt sein müssen, etwa im Sinne von Mikroverletzungen oder anderen, noch unbekannten Faktoren. Diese Bedingungen scheinen bei gleichgeschlechtlichem Verkehr unter Männern häufiger erfüllt zu sein als bei heterosexuellen Intimkontakten. Unter anderem deshalb darf man annehmen, daß eine Ausbreitung des Virus in neuen Bevölkerungsschichten nur allmählich und mit geringerer Geschwindigkeit erfolgen wird.

Virusverbreitung in den definierten Risikogruppen

Da die Zahl der Hämophilen sehr klein (ca. 1 500 in der BRD) und fest definiert ist, läßt sich für diese Risikogruppe der Anteil der LAV/HTLV-III-positiven Patienten ausreichend exakt bestimmen. Von den 55 bis Mitte Dezember 1984 untersuchten Hämophilen waren bei 32 Antikörper gegen LAV/HTLV-III nachweisbar. Das entspricht einem Prozentsatz von 58 %. Bei den US-amerikanischen Hämophilen wird eine ähnliche Verteilung beobachtet. Da die in der Bundesrepu-

blik Deutschland benutzten Blutgerinnungsfaktorenkonzentrate überwiegend aus den USA stammen, nehmen die Hämophilen direkt und ohne größere zeitliche Verzögerung an der nordamerikanischen Epidemie teil. (17)

Demgegenüber läßt sich nicht feststellen, wie groß der Anteil LAV/HTLV-III-positiven Personen bei den i.v.-Drogenabhängigen und den homosexuellen Männern ist, da weder die Größe des jeweiligen Kollektivs bekannt ist, noch eine repräsentative Stichprobe definiert werden kann. Dadurch wird jede Aussage über den Durchseuchungsgrad dieser Risikogruppen relativiert.

Bei der vorliegenden Auswertung wurden die Einsendungen von Serumproben an das Robert Koch-Institut aus dem Bereich Berlin (West) in der Zeit vom 7. 11. 84 bis zum 05. 03. 85 berücksichtigt. Als einer der Risikogruppen zugehörig wurden 1 491 Einsendungen klassifiziert.

Seren von i.v.-Drogenabhängigen wurden zum größten Teil von Drogenentzugskliniken Berlins und aus den verschiedenen Berliner Haftanstalten eingesandt. Von insgesamt 408 dieser Gruppe angehörigen Personen waren bei 125 Antikörper gegen LAV/HTLV-III nachweisbar. Das enspricht einem Prozentsatz von 31 %.

- siehe Schaubild 1 -

Die Seren von homosexuellen Männern wurden von niedergelassenen Ärzten und Berliner Krankenhäusern eingesandt und in der Beratungsstelle am Robert Koch-Institut gewonnen. Während des untersuchten Zeitraums genoß das Thema AIDS in den Berliner Medien ein hohes Maß an Publizität.

Für die in der Beratungsstelle durchgeführten und für den größten Teil der von niedergelassenen Ärzten eingesandten Untersuchungen kann auf Grund der gemachten Beobachtungen angenommen wer-

den, daß die Untersuchungsmotivation sich in erster Linie aus der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe ergab und nicht aus subjektiv empfundenen Beschwerden. Insgesamt wurden in dem entsprechenden Zeitraum 1 061 Angehörige dieser Gruppe untersucht. Bei 308 fanden sich Antikörper gegen LAV/HTLV-III, was einem Prozentsatz von 29 % entspricht.

- siehe Schaubild 1 -

6.2. SYMPTOMATOLOGIE DER LAV/HTLV-III-INFEKTION

- Schaubild 2 -

zeigt die Häufigkeitsverteilung klinischer Symptome bei LAV/HTLV-III-Infektion.

Leitsymptom der Infektion ist offensichtlich die Lymphadenopathie, wobei vor allem die Lymphknoten der Halsregion sowie axilläre Lymphknoten betroffen sind. Neben den aufgeführten Symptomen wurden noch beobachtet :

- häufiger rezidivierende Herpes-simplex-Effloreszenzen
- lokalisierte Herpes-zoster-Erkrankungen
- Soor-Infektionen des Mund- und Rachenraumes
- erhöhte Allergieneigung
- Haarausfall

Da auf Grund seroepidemiologischer Untersuchungen vermutet werden muß, daß sich LAV/HTLV-III erst seit etwa Mitte 1982 in nennenswertem Ausmaß in der untersuchten Gruppe ausbreitet, kann man annehmen, daß die beobachtete Symptomatik größtenteils in eine frühe Phase der Auseinandersetzung mit dem Virus fällt. (18)

Bemerkenswert ist allerdings, daß auch bei etwa 30 % der LAV/HTLV-III-negativen Untersuchten eine unerklärte Lymphadenopathie, und, in etwas geringerem Maße als bei LAV/HTLV-III-positiven Pro-

banden, eine zusätzliche klinische Symptomatik wie unter dem Stichwort ARC beschrieben, gefunden wird.

Auf Grund fehlender historischer Kontrollen, insbesondere die Häufigkeit von Lymphadenopathien in der untersuchten Gruppe betreffend, bleibt die Bedeutung dieses Befundes letztlich unklar. Ein kleiner Teil dieser Lymphadenopathien läßt sich als frühes Stadium der LAV/HTLV-III-Infektion ansehen, mit noch nicht erfaßbarem Antikörpertiter, ein kleiner Teil vielleicht auch als Antikörper-negative LAV/HTLV-III-Infektion. (19) Die Mehrzahl der Lymphadenopathien bei LAV/HTLV-III-negativen Probanden bleibt allerdings im Moment ohne Erklärung und weist darauf hin, daß das Immunsystem im untersuchten Kollektiv anderen Belastungen ausgesetzt ist als in der Normalbevölkerung.

Ordnet man die Gesamtzahl der LAV/HTLV-III-positiven Untersuchten nach den unter Kapitel 4 dargestellten klinischen Kriterien, so ergibt sich folgendes Bild:

- s. Schaubild 3 -

Die klinisch inapparente LAV/HTLV-III-Infektion scheint danach die Ausnahme zu sein. Ein Drittel der Infizierten hatte zum Zeitpunkt der Untersuchung oder in der Zeit davor neben einer Lymphadenopathie weitere Symptome.

6.3. ALTERSVERTEILUNG UND VORBELASTUNG DURCH ANDERE INFEKTIONSKRANKHEITEN

Durchseuchung mit LAV/HTLV-III und klinische Symptomatik in verschiedenen Altersstufen zeigt

- Schaubild 4 -

Auffällig ist ein Anstieg sowohl der Durchseuchung mit LAV/HTLV-III mit zunehmendem Alter als auch des Anteils der AIDS-Fälle mit einem Maximum in der Altersstufe der 35-40jährigen. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, daß diese Altersstufe als erste in grösserem Umfang mit dem Virus in Kontakt kam.

In dieser Gruppe befinden sich viele Personen, die die LAV/HTLV-III-Infektion bei USA-Besuchen akquiriert haben. Einen Vergleich von LAV/HTLV-III-Serologie mit Lues- und Hepatitis-B-Serologie zeigt

- Schaubild 5 -

In

- Schaubild 6 -

wird dieser Vergleich für diejenigen, die LAV/HTLV-III-positiv sind, mit der klinischen Symptomatik in Korrelation gesetzt. Der hohe Anteil an Personen mit einer positiven Lues- und Hepatitis-B-Serologie weist darauf hin, daß ähnliche Infektionswege vorliegen. Sie sind wohl auch ein Indiz für eine hohe Zahl verschiedener Intimpartner. Mehrere, einander nicht ausschließende Erklärungen bieten sich für dieses Verteilungsmuster an:

a) Unter den LAV/HTLV-III-Positiven ist der Anteil der Personen mit häufigem Partnerwechsel größer als unter den LAV/HTLV-III-Negativen. Für diesen Personenkreis besteht bisher eine größere Wahrscheinlichkeit, mit dem Virus in Kontakt zu kommen. Nimmt man nun an, daß bei AIDS-Patienten der Infektionszeitpunkt im Durchschnitt zwei bis drei Jahre zurückliegt, bei Personen mit ARC im Durchschnitt kürzer und bei Personen mit Lymphadenopathiesyndrom noch kürzer, so würde die beobachtete Verteilung lediglich die zunehmende Ausbreitung des Virus in der Risikogruppe widerspiegeln, d.h. daß die Wahrscheinlichkeit einer Infektion auch für Personen mit weniger häufigem Partnerwechsel immer größer wird. Falls diese Annahme zutrifft, wäre eine einfache zeitliche Verschiebung des gegenwärtigen Verteilungsmusters zu erwarten. In zwei bis drei Jahren müßte die Verteilung bei den AIDS-Patienten also etwa so aussehen, wie jetzt bei der Gruppe mit Lymphadenopathiesyndrom.

b) Unter der Vorstellung, daß HBV- und Treponema pallidum-Antikörper Promiskuitätsmarker sind, kann zwanglos auf eine stärkere Exposition gegenüber einer großen Zahl verschiedener Krankheitserreger geschlossen werden. Möglicherweise beeinflussen solche Infektionen den Verlauf einer LAV/HTLV-III-Infektion ungünstig. Träfe diese Annahme zu, wäre keine wesentliche Änderung des Verteilungsmusters zu erwarten.

c) Eventuell sind durchgemachte Lues- und/oder Hepatitis-B-Infektionen in der Lage, Veränderungen der körpereigenen Abwehr zu bewirken, die sich in einer Schwächung der Abwehrfähigkeit manifestieren. Auch in diesem Fall würde sich das Verteilungsmuster in den kommenden Jahren kaum verändern.

6.4. AUSWIRKUNG DER LAV/HTLV-III-INFEKTION AUF DIE UNTERSUCHTEN LABOR-PARAMETER

Die Verteilung des T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten bei allen untersuchten Personen zeigt

- Schaubild 7 -

Aus Tabelle 5 ist der Anteil der Personen mit unauffälligen und pathologischen Werten bei LAV/HTLV-III-positiven und LAV/HTLV-III-negativen Probanden ersichtlich. T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten von 1,0 und darunter wurden dabei als pathologisch, Quotienten $\geq$1,0 als unauffällig betrachtet.

Tabelle 5

	T-Helfer/T-Suppressor-Quotient	
	pathologische Werte	unauffällige Werte
LAV/HTLV-III-positiv (n = 145)	81 %	19 %
LAV/HTLV-III-negativ (n = 219)	26 %	74 %

Die Verteilung der Neopterinwerte im Serum, soweit untersucht, zeigt

- Schaubild 8 -

Aus Tabelle 6 sind die prozentualen Anteile für LAV/HTLV-III-positive und LAV/HTLV-III-negative Probanden abzulesen. Die Grenze zwischen pathologischem und unauffälligem Bereich wurde bei 9 pMol/ml gesetzt.

Tabelle 6

Neopterin

	pathologische Werte	unauffällige Werte
LAV/HTLV-III-positiv (n = 331)	79 %	21 %
LAV/HTLV-III-negativ (n = 243)	26 %	74 %

Dieselben Ergebnisse für 34 untersuchte Hämophilie-Patienten zeigen Tabelle 7 und

- Schaubild 9 -

Tabelle 7

Neopterin bei Hämophilen

Die Grenze zwischen pathologisch und unauffällig wurde bei 9 pMol/ml gesetzt.

	pathologische Werte	unauffällige Werte
LAV/HTLV-III-positiv (n = 22)	91 %	9 %
LAV/HTLV-III-negativ (n = 12)	8 %	92 %

Die Ergebnisse der Bestimmung von $ß_2$-Mikroglobulin im Serum zeigt

- Schaubild 10 -

Aus Tabelle 8 sind die prozentualen Anteile ersichtlich. $ß_2$-Mikroglobulinwerte $\geqq 3{,}0$ mg/l wurden als pathologisch, Werte $< 3{,}0$ mg/l als unauffällig angesehen.

Tabelle 8

	$ß_2$-Mikroglobulin	
	pathologische Werte	unauffällige Werte
LAV/HTLV-III-positiv (n = 207)	49 %	51 %
LAV/HTLV-III-negativ (n = 238)	11 %	89 %

Alle drei Parameter werden, wenngleich in unterschiedlichem Maße, durch eine LAV/HTLV-III-Infektion verändert. Neopterinspiegel und T-Helfer/T-Suppressor-Quotient reagieren auf die Infektion mit fast derselben Sensibilität. Der $ß_2$-Mikroglobulinspiegel steigt nicht so häufig wie die beiden anderen Parameter, es scheint jedoch, wenn es sich verändert, mit größerer Spezifität als Neopterin und T-Helfer/T-Suppressor-Quotient die LAV/HTLV-III-Infektion anzuzeigen.

Es fällt auf, daß bei LAV/HTLV-III-negativen Probanden aus der Gruppe homosexueller Männer ein hoher Anteil pathologischer Werte für T-Helfer/T-Suppressor-Quotient und Neopterin gefunden wird, nicht jedoch bei den Hämophiliepatienten. Dieser Befund ist, wie

auch der hohe Anteil von Probanden mit Lymphadenopathie bei LAV/HTLV-III-negativen homosexuellen Männern, nicht geklärt. Es kann vermutet werden, daß beides Ausdruck einer lebensstiltypischen Belastung des Immunsystems ist.

Über die Bedeutung der Höhe des LAV/HTLV-III-Antikörpertiters ist bisher nichts bekannt. Nach unseren bisherigen Beobachtungen steigt der Antikörpertiter einige Wochen nach Infektion in der Regel schnell an und erreicht mittlere oder hohe Spiegel und persistiert dort. In einzelnen Fällen konnten wir aber auch beobachten, daß der Antikörperspiegel über Monate auf einem sehr niedrigen Level blieb. Signifikante Titerabfälle haben wir im präfinalen Stadium der Erkrankung in einigen Fällen beobachtet. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Höhe des Antikörpertiters und klinischer Symptomatik sowie den betrachteten Laborparametern war bisher nicht zu erkennen. In einigen Fällen wurden zu einem frühen Zeitpunkt nach Infektion, z.T. bei noch sehr niedrigen Antikörpertitern oder bei noch fehlendem Antikörpernachweis sehr hohe Werte für Neopterin und erhöhte Werte für $ß_2$-Mikroglobulin gemessen. In diesen Fällen gab es deutliche klinische Symptome, meist unter einem mononukleose-ähnlichen Bild. (20)

Korreliert man die T-Helfer/T-Suppressor-Bestimmungen sowie Neopterin-und $ß_2$-Mikroglobulinwerte mit den gleichzeitig bestimmten Antikörpertitern, wie in

- Schaubild 11, 12, 13 -

dargestellt, so zeigt sich eine Tendenz zu pathologischeren Werten mit Anstieg des Antikörpertiters, wenig eindrucksvoll zwar bei T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten, aber deutlich bei Neopterin- und $ß_2$-Mikroglobulinwerten. Dies mag neben dem Aspekt der Infektionsdauer auch die Intensität des durch die Infektion ausgelösten immunologischen Geschehens ausdrücken.

6.5. EIGNUNG DER UNTERSUCHTEN PARAMETER ZUR VERLAUFSKONTROLLE DER LAV/HTLV-III-INFEKTION

Inwieweit die untersuchten Parameter eine Aussage über den Verlauf der Infektion machen können, wird sich erst bei der Betrachtung einer genügend großen Anzahl gut dokumentierter Verläufe zeigen. Anhaltspunkte dafür ergeben sich, wenn man die Probanden in verschiedene klinische Klassen nach der Schwere ihrer Symptomatik aufteilt und die untersuchten Laborparameter in den verschiedenen Klassen vergleicht.

- Schaubild 14 -

zeigt die prozentuale Verteilung T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten in den einzelnen klinischen Gruppen. Eine Verschiebung zu pathologischeren Werten bei Zunahme klinischer Symptome ist erkennbar. Kein AIDS-Patient hat noch einen unauffälligen T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten.

- Schaubild 15 -

zeigt die prozentuale Verteilung der Neopterinwerte in den verschiedenen klinischen Klassen. Wieder ist eine deutliche Verschiebung zu höheren Neopterinwerten bei Zunahme klinischer Symptome zu erkennen. Kein AIDS-Patient hat einen Neopterinwert unter 9 pMol/ml. Die Neopterinwerte im Bereich bis 15 pMol/ml bei AIDS-Patienten wurden ausschließlich bei Patienten mit Kaposi-Sarkomen gemessen. Für Patienten mit opportunistischen Infekten lagen die Neopterinwerte im Bereich über 20 pMol/ml.

- Schaubild 16 -

zeigt die prozentuale Verteilung der $ß_2$-Mikroglobulinwerte in den verschiedenen Klassen. Wieder ist die Verschiebung in den patholo-

gischen Bereich bei Zunahme klinischer Symptomatik zu verfolgen, wenn auch weniger deutlich. Bei den beiden AIDS-Fällen mit unauffälligem β_2-Mikroglobulin handelt es sich um einen Patienten mit einem B-Zell-Lymphom und einen Patienten, bei dem in einem exstirpierten Lymphknoten ein Kaposi-Sarkom entdeckt wurde.

In den Tabellen 9, 10 und 11 wird der Prozentsatz pathologischer Werte in den verschiedenen klinischen Gruppen für die drei untersuchten Parameter angegeben. In diesen Darstellungen wird auch die Gruppe berücksichtigt, die keine klinischen Auffälligkeiten zeigt. Diese Gruppe umfaßt 12 Personen, der T-Helfer/T-Suppressor-Quotient wurde allerdings nur bei 5 Personen bestimmt. Für alle 12 wurden die β_2-Mikroglobulin- und Neopterinwerte festgestellt.

Tabelle 9

T-Helfer/T-Suppressor-Quotient

Die Grenze zwischen pathologisch und unauffällig wurde bei 1,0 gesetzt.

	pathologische Werte	unauffällige Werte
o. B. (n = 5)	60 %	40 %
LAP (n = 58)	74 %	26 %
ARC (n = 37)	81 %	19 %
AIDS (n = 10)	100 %	0 %

Tabelle 10

Neopterin

Die Grenze zwischen pathologisch und unauffällig wurde bei 9 pMol/ml gesetzt.

	pathologische Werte	unauffällige Werte
o. B. (n = 12)	67 %	33 %
LAP (n = 85)	86 %	14 %
ARC (n = 50)	92 %	8 %
AIDS (n = 12)	100 %	0 %

Tabelle 11

β_2-Mikroglobulin

Die Grenze zwischen pathologisch und unauffällig wurde bei 3 mg/l gesetzt.

	pathologische Werte	unauffällige Werte
o. B. (n = 12)	17 %	83 %
LAP (n = 79)	47 %	53 %
ARC (n = 49)	61 %	39 %
AIDS (n = 12)	84 %	16 %

Tabelle 12 und 13 zeigen die entsprechenden Prozentzahlen für Kombinationen von Parametern.

Tabelle 12

T-Helfer/T-Suppressor-Quotient kombiniert mit Neopterin

Die Grenzen zwischen pathologisch und unauffällig wurden bei 1,0 bzw. 9 pMol/ml gesetzt.

	beide Werte pathologisch
o. B. (n = 5)	40 %
LAP (n = 52)	67 %
ARC (n = 32)	81 %
AIDS (n = 10)	100 %

Tabelle 13

T-Helfer/T-Suppressor-Quotient kombiniert mit Neopterin und β_2-Mikroglobulin

Die Grenzen zwischen pathologisch und unauffällig wurden bei 1,0 bzw. 9 pMol/ml bzw. 3 mg/l gesetzt.

	alle Werte pathologisch
o. B. (n = 5)	20 %
LAP (n = 49)	42 %
ARC (n = 31)	58 %
AIDS (n = 10)	80 %

Der kontinuierliche Anstieg des Prozentsatzes pathologischer Werte der drei Parameter in den verschiedenen klinischen Gruppen zeigt einen deutlichen Zusammenhang der klinischen Symptomatik mit

den untersuchten Laborparametern. Klinische Relevanz können diese Beobachtungen aber nur dann gewinnen, wenn aus den Bestimmungen für den Einzelfall Schlußfolgerungen gezogen werden können. Sechzehn solcher charakteristischer Einzelfälle sollen im folgenden betrachtet werden.

Einzelfallbetrachtungen

Fall 1

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	0	1,4	7,2	1,7
8 Monate später				
U 2	1:1 600	0,8	11,2	4,6
4 Monate später				
U 3	1:6 400	-	8,2	3,2

(U 1/2/3 = 1./2./3. Untersuchung)

Bei U1 keine klinischen Auffälligkeiten bis auf einen vergrösserten Lymphknoten links cervikal. Bei U2 deutlich veränderter Lymphknotenstatus mit vergrößerten Lymphknoten beidseits cervikal und links axillär. Der Patient gab an, in den vergangenen Monaten häufiger Erkältungskrankheiten gehabt zu haben. Bei U3 fühlte sich der Patient subjektiv wohl, seit der Voruntersuchung waren keine gesundheitlichen Störungen mehr aufgetreten. Die Lymphknotenschwellungen waren noch ausgeprägter und es waren zusätzlich auch Lymphknoten rechts axillär und links nuchal zu finden.

Fall 2

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	0	1,5	6,4	1,3
7 Monate später				
U 2	0	1,2	10,2	1,3
2 Monate später				
U 3	1:6 400	0,7	15,0	2,6
3 Monate später				
U 4	1:6 400	-	6,1	1,6
3 Monate später				
U 5	1:6 400	0,5	13,8	-

Bei U1 war der Patient sowohl von der körperlichen Untersuchung als auch von der Anamnese her völlig unauffällig. Bei U2 gab der Patient eine zehntägige Diarrhoe an, die etwa zwei Wochen zurücklag. Die körperliche Untersuchung erbrachte einen unauffälligen Befund. Bei U3 waren links nuchal, cervikal und axillär mehrere Lymphknoten von mehr als 1 cm Durchmesser tastbar, rechts cervikal zwei kleinere. Seit der Voruntersuchung (die zwei Monate zurücklag) hatte er zwei Herpes simplex-Rezidive gehabt. Bei U4 waren die Lymphknotenschwellungen leicht rückläufig, der Patient hatte keine Beschwerden und war seit der Voruntersuchung symptomfrei geblieben. Bei U5 war der Lymphknotenstatus weitgehend unverändert. Sechs Wochen zuvor hatte der Patient ein heftiges Herpes simplex-Rezidiv im Analbereich.

Fall 3

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1: 800	1,4	4,5	1,5
14 Monate später				
U 2	1:25 600	0,7	12,3	2,7

Bei U1 fanden sich Lymphknotenschwellungen beidseits nuchal und beidseits cervikal. Der Patient hatte im Halbjahr vor der Untersuchung trotz gleichbleibender Eßgewohnheiten von 84 kg auf 78 kg abgenommen. Bei U2 waren keine vergrößerten Lymphknoten mehr nachweisbar und der Patient fühlte sich subjektiv wohl. Die Anamnese der vergangenen vierzehn Monate war unauffällig.

Fall 4

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:12 800	1,0	8,8	3,4
2 Monate später				
U 2	1:12 800	1,8	8,4	2,1

Zum Zeitpunkt von U1 hatte der Patient keine subjektiven Beschwerden. Lymphknotenschwellungen bestanden beidseits cervikal sowie links axillär. Bestimmung der cutanen Reaktion auf recall-Antigene mittels Multitest Merieux: cutane Anergie. Bei U2 bestand weiterhin subjektives Wohlbefinden, Lymphknoten der angegebenen Regionen waren weiterhin vergrößert tastbar, normerge Reaktion im Multitest Merieux.

Fall 5

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:12 800	0,6	26,0	2,7
2 Monate später				
U 2	1:25 600	0,8	9,0	3,2
2 Monate später				
U 3	1:25 600	-	8,5	1,9

Zum Zeitpunkt U1 lag der Patient mit den Zeichen eines septischen Krankheitsbildes im Krankenhaus (hohe Temperaturen, Abge-

schlagenheit, allgemeines Krankheitsgefühl). Bei U2 war der Patient bereits aus dem Krankenhaus entlassen und fühlte sich subjektiv wohl. Lymphknotenschwellungen beidseits axillär, links cervikal und rechts nuchal waren nachweisbar. Bei U3 bestand weiterhin subjektives Wohlbefinden. Der Lymphknotenstatus war unverändert.

Fall 6

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:6 400	0,7	16,0	1,9
9 Monate später				
U 2	1:12 800	1,0	12,0	3,0

Bei U1 klagte der Patient über seit zwei Monaten bestehendes Krankheitsgefühl, Gewichtsverlust von 5 kg, gelegentlichen Nachtschweiß. Er befand sich in ärztlicher Behandlung wegen einer hartnäckigen Tonsillitis. Lymphknotenschwellungen bestanden beidseits cervikal und links nuchal. Bei U2 fühlte sich der Patient subjektiv besser bis auf eine schnellere Ermüdbarkeit. Er hatte wieder an Gewicht zugenommen. Die Lymphknotenschwellungen im Cervikalbereich waren etwas zurückgegangen. Nun waren zusätzliche Lymphknoten beidseits axillär tastbar.

Fall 7

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:12 800	0,5	11,2	1
3 Monate später				
U 2	1:12 800	0,8	13,4	2,6

Bei U1 klagte der Patient über häufiger auftretende Erkältungskrankheiten und rezidivierende Durchfälle. Bei der körperli-

chen Untersuchung fielen Lymphknoten beidseits cervikal und nuchal auf. Der Lymphknotenstatus war bei U2 unverändert, der Patient fühlte sich subjektiv bedeutend besser, die Durchfälle waren zurückgegangen und er hatte seit der Voruntersuchung keine Erkältung mehr gehabt.

Fall 8

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:3 200	1,2	10,2	1,3
2 Monate später				
U 2	1:6 400	0,7	15,0	2,6

Bei U1 keine subjektiven Beschwerden des Patienten. Lymphknoten rechts cervikal, links nuchal und rechts axillär. Lymphknotenstatus bei U2 unverändert, zusätzlich ein Lymphknoten links axillär. Außerdem berichtete der Patient bei U2 über eine gewisse Abgeschlagenheit, Nachtschweiß und subfebrile Temperaturen (bis 37,8° C).

Fall 9

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:25 600	0,4	36,6	3,4
1 Monat später				
U 2	1:25 600	1,0	13,4	3,6

Bei U1 bestand eine akute Lues-Reinfektion mit hohem Fieber. U2 spiegelt die Situation nach Penicillinbehandlung bei körperlichem Wohlbefinden.

Fall 10

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:25 600	1,1	11,4	10,2
3 Monate später				
U 2	1:25 600	0,6	13,8	7,1
2 Monate später				
U 3	1:25 600	0,6	8,5	4,6

Bei U1 Lymphknotenschwellungen beidseits axillär, links cervikal und rechts nuchal. Gleichzeitig entdeckte frische Lues-Infektion. Bei U2 links thorakal auf ein Segment beschränkter Herpes zoster, Lymphknotenstatus unverändert. Bei U3 unspezifische Urethritis, Lymphknotenstatus unverändert.

Fall 11

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:25 600	0,5	17,4	6,8
4 Monate später				
U 2	1:25 600	0,4	32,0	5,3

Bei U1 Lymphknotenschwellungen beidseits cervikal, beidseits nuchal und rechts axillär. Seit einer Woche Durchfälle. Bei U2 derselbe Lymphknotenstatus. Seit einem Monat schwer beherrschbare Durchfälle, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von 6 kg.

Fall 12

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:25 600	1,0	28,0	5,7
5 Monate später				
U 2	1:25 600	0,9	10,4	2,9

Bei U1 Lymphknotenschwellungen beidseits cervikal und beidseits nuchal sowie beidseits axillär. Seit drei Wochen schwere Durchfälle. Bei U2 Lymphknotenschwellungen rückläufig. Keine Durchfälle mehr, körperliches Wohlbefinden.

Fall 13

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:6 400	0,3	28,5	3,0
2 Monate später				
U 2	1:6 400	0,2	11,6	3,1

Bei U1 und U2 keinerlei subjektive Beschwerden des Patienten. Ausgeprägte Lymphknotenschwellungen beidseits cervikal, submandibulär und nuchal.

Fall 14

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:6 400	0,5	19,2	7,3
2 Monate später				
U 2	1:6 400	0,4	16,8	9,4
3 Monate später				
U 3	1:6 400	-	16,5	5,5
5 Monate später				
U 4	1:6 400	-	23,0	5,0

Bei U1 bestand eine eitrige Tonsillitis, die mit Penicillin behandelt wurde. Lymphknotenschwellungen beidseits cervikal und axillär. Bei U2 keine weiteren Auffälligkeiten. Lymphknotenstatus idem. Bei einer drei Wochen später wegen einer verdächtigen Hautveränderung vorgenommenen Probeexcision wurde ein Kaposi-Sarkom diagnostiziert. U3 und U4 spiegeln die weitgehend unveränderte klinische Symptomatik.

Fall 15

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:25 600	0,3	9,4	2,1
1 Monat später				
U 2	1:25 600	0,8	13,2	2,3

Bei U1 ausgeprägte Lymphknotenschwellungen beidseits cervikal und nuchal sowie links axillär. Wegen eines besonders auffälligen retroaurikulären Lymphknotens wird dem Patienten eine Lymphknotenprobeexcision empfohlen. Dabei wird ein Kaposi-Sarkom entdeckt. Bei U2, zwei Wochen nach diesem Eingriff, ist der Patient bei völligem körperlichem Wohlbefinden. Der Lymphknotenstatus ist ansonsten unverändert.

Fall 16

	AK-Titer	OKT 4/OKT 8	Neopterin	β_2-Mikroglobulin
U 1	1:12 800	0,5	12,6	3,5
8 Monate später				
U 2	1:12 800	0,3	33,0	4,3
2 Monate später				
U 2	1:6 400	0,2	29,0	5,3

Der Patient hatte bei U1 ein histologisch gesichertes Kaposi-Sarkom. Bei U2 und U3 litt er zusätzlich an schweren opportunistischen Infekten. Kurze Zeit später verstarb er.

Resultate

Bei den beobachteten Serokonversionen findet sich eine klinische Symptomatik schon vor der Nachweisbarkeit von Antikörpern. Am schnellsten und empfindlichsten auf die Infektion reagiert der Neopterinspiegel im Serum. T-Helfer/T-Suppressor-Quotient und β_2-Mikroglobulinspiegel reagieren mit einer gewissen Verzögerung. Die Werte bleiben dann in der Regel im pathologischen oder grenzwertigen Bereich.

Der Antikörpertiter steigt, sobald erstmals Antikörper nachgewiesen werden können, im Zeitraum mehrerer Wochen auf mittlere oder hohe Titer an und persistiert dort.

Der T-Helfer/T-Suppressor-Quotient sinkt bei den bislang beobachteten Fällen im Verlauf der Infektion regelmäßig unter einen Wert von 1,0. In einigen Fällen steigt er im weiteren Verlauf wieder an, meist bleibt er jedoch in diesem Bereich. Beim Auftreten opportunistischer Infekte oder bei der Entwicklung eines Kaposi-Sarkoms erreicht er in den bislang beobachteten Fällen sehr niedrige Werte von $\leq 0,4$.

Der Neopterinwert verändert sich in allen beobachteten Fällen gleichsinnig mit der klinischen Symptomatik. Auffälligerweise ist er aber bei allen beobachteten Kaposi-Sarkomen im verhältnismäßig niedrigen Bereich unter 20 pMol/ml, während opportunistische Infektionen nur bei Werten über 20 pMol/ml beobachtet werden konnten.

Die Veränderungen des β_2-Mikroglobulinwertes folgen nach unseren bisherigen Beobachtungen keinem einheitlichen Muster.

7. ZUSAMMENFASSUNG

Obwohl LAV/HTLV-III erst vor wenigen Jahren in die bisher definierten Risikogruppen eingebrochen ist, hat der Durchseuchungsgrad schon ein beträchtliches Ausmaß erreicht. Die ersten AIDS-Fälle in der Bundesrepublik und Berlin (West) wurden 1982 bei homosexuellen Männern mit Reiseanamnesen in die USA beschrieben. Geht man von einem Intervall von durchschnittlich zwei bis drei Jahren zwischen Infektion und der Manifestation von AIDS aus, bedeutet das, daß sich LAV/HTLV-III etwa seit 1980 in der Risikogruppe homosexueller Männer ausbreitet. Die ersten LAV/HTLV-III-Infektionen bei i.v.-Drogenabhängigen konnten wir in Berlin (West) Ende 1982 beobachten. Die nahezu gleiche Durchseuchungsrate bei diesen beiden Risikogruppen läßt eine deutlich schnellere Durchseuchung der i.v.-Drogenabhängigen befürchten. Angesichts des jetzt schon beträchtlichen Ausmaßes der Verbreitung der LAV/HTLV-III-Infektion in den Risikogruppen ist mittelfristig auch mit dem Einbruch des Erregers in neue Bevölkerungsschichten zu rechnen. Es ist zu erwarten, daß sich die LAV/HTLV-III-Infektion in diesen neuen, zahlenmäßig sehr viel größeren Gruppen mit geringerer Geschwindigkeit ausbreiten wird.

Altersstruktur und stattgehabte Lues- und HBV-Infektionen bei LAV/HTLV-III-positiven Probanden mit unterschiedlich schwerer klinischer Symptomatik spiegeln den Ausbreitungsweg des Virus und/oder den Einfluß zusätzlicher, z.T. lebensstilbedingter Faktoren auf den Infektionsverlauf.

Die akute LAV/HTLV-III-Infektion geht in einer Reihe von bisher beobachteten Fällen mit einem mononukleose-ähnlichen Krankheitsbild einher (z.B. Fall 6). Bei der großen Mehrzahl der Infizierten findet sich eine generalisierte Lymphadenopathie, die somit als Leitsymptom der LAV/HTLV-III-Infektion gelten kann. Bei einem

Teil der Infizierten verschwinden die Lymphknotenschwellungen im weiteren Verlauf wieder. Lymphadenopathien kommen bei Mitgliedern der Risikogruppen zu einem kleineren Teil auch aus anderen Ursachen vor. Labormedizinisch wird bei der Mehrzahl der Infizierten eine langdauernde Alteration des Immunsystems erkennbar. Wir fanden eine durchschnittlich deutlich erniedrigte T-Helfer/T-Suppressor-Ratio, erhöhte Neopterin- und β_2-Mikroglobulinspiegel.

Zwischen den untersuchten Laborparametern und der klinischen Symptomatik besteht ein deutlicher Zusammenhang. Inwiefern dieser Zusammenhang auch prognostische Aussagen ermöglicht, muß durch eine Analyse ausreichend dokumentierter Verlaufsbeobachtungen weiter untersucht werden.

ANHANG

Tabellen

Tabelle 1: Entwicklung der AIDS-Fallzahlen in den USA

Tabelle 2: Verteilung der AIDS-Fälle auf Risikogruppen in den USA

Tabelle 3: Entwicklung der AIDS-Fallzahlen in der BRD und Berlin (West)

Tabelle 4: Verteilung der AIDS-Fälle auf Risikogruppen in der BRD und Berlin (West)

Tabelle 1

Entwicklung der Fallzahlen in den USA

Halbjahr der Diagnosestellung	Zahl der gemeldeten AIDS-Fälle	Zahl der gestorbenen Patienten
Jan.-Juni 1979	1	1
Juli-Dez. 1979	8	6
Jan.-Juni 1980	19	14
Juli-Dez. 1980	26	26
Jan.-Juni 1981	77	66
Juli-Dez. 1981	162	131
Jan.-Juni 1982	334	236
Juli-Dez. 1982	620	385
Jan.-Juni 1983	1 098	536
Juli-Dez. 1983	1 368	535
Jan.-Juni 1984	1 316	335
Juli-Dez. 1984	2 379	?
Summe	7 408	3 498 = 47%

Tabelle 2

Verteilung auf Risikogruppen

	Feb. 1983		Juli 1984		Nov. 1984	
Risikogruppe	n	%	n	%	n	%
Homo- oder Bisexuelle	727	72,7	3 620	71,9	4 943	73,0
Fixer	155	15,5	875	17,4	1 166	17,0
Haitianer	50	5,0	198	3,6	246	4,0
Hämophile	7	0,7	39	0,8	46	0,6
andere	61	6,1	305	6,1	385	5,4
Summe	1 000	100 %	5 037	100 %	6 786	100 %

Tabelle 3

Entwicklung der Fallzahlen in der BRD und West-Berlin

Zeitraum der Diagnosestellung	Zahl der gemeldeten AIDS-Fälle	Zahl der gestorbenen Patienten
bis Juni 1983	40	12
bis Juni 1984	78	32
bis Sep. 1984	100	40
bis Dez. 1984	134	59

Tabelle 4

Verteilung auf Risikogruppen

	Juni 1983		Juni 1984		Sep. 1984		Dez. 1984	
Risikogruppe	n	%	n	%	n	%	n	%
Homo- oder Bisexuelle	35	89,7	65	84,4	80	80,0	101	75,4
Fixer	0		1	1,3	4	4,0	9	6,7
Afrikaner	0		1	1,3	2	2,0	2	1,4
Hämophile	1	2,5	5	6,4	7	7,0	9	6,7
andere	3	7,7	6	7,6	7	7,0	13	9,7
Summe n	39		78		100		134	

(Quelle: L'Age-Stehr, RKI)

Schaubilder

Schaubild 1: LAV/HTLV-III-Durchseuchung der zwei größten Risikogruppen in Berlin (West)

Schaubild 2: Klinische Symptomatik bei LAV/HTLV-III-Infektion

Schaubild 3: Einteilung der LAV/HTLV-III-Infizierten in klinische Gruppen

Schaubild 4: Durchseuchung und klinische Symptomatik in verschiedenen Altersstufen

Schaubild 5: LAV/HTLV-III-Serologie im Vergleich mit Lues und HBV

Schaubild 6: Lues- und HBV-Serologie bei verschiedenen klinischen Gruppen

Schaubild 7: Verteilung von T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Probanden

Schaubild 8: Verteilung von Neopterinwerten bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Probanden

Schaubild 9: Verteilung von Neopterinwerten bei LAV-HTLV-III-positiven und -negativen Hämophilen

Schaubild 10: Verteilung von $ß_2$-Mikroglobulinwerten bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Probanden

Schaubild 11: T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten bei unterschiedlichen Antikörpertitern

Schaubild 12: Neopterinwerte bei unterschiedlichen Antikörpertitern

Schaubild 13: β_2-Mikroglobulinwerte bei unterschiedlichen Antikörpertitern

Schaubild 14: Häufigkeitsverteilung von T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten in unterschiedlichen klinischen Gruppen

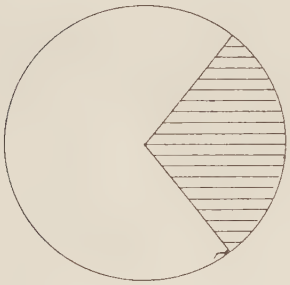
Schaubild 15: Häufigkeitsverteilung von Neopterinwerten in unterschiedlichen klinischen Gruppen

Schaubild 16: Häufigkeitsverteilung von β_2-Mikroglobulinwerten in unterschiedlichen klinischen Gruppen

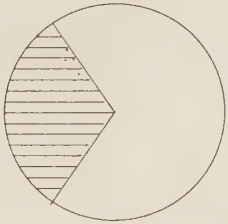
Schaubild 1

LAV/HTLV-III-Durchseuchung der zwei größten Risikogruppen in Berlin (West)

Risikogruppe
Homosexuelle Männer
n = 1 061



Risikogruppe
i.v.-Drogenabhängige
n = 408



LAV/HTLV-III-negativ

LAV/HTLV-III-positiv

Untersuchungszeitraum: 07.11.84 - 05.03.85

Schaubild 2

Klinische Symptomatik bei LAV/HTLV-III-Infektion

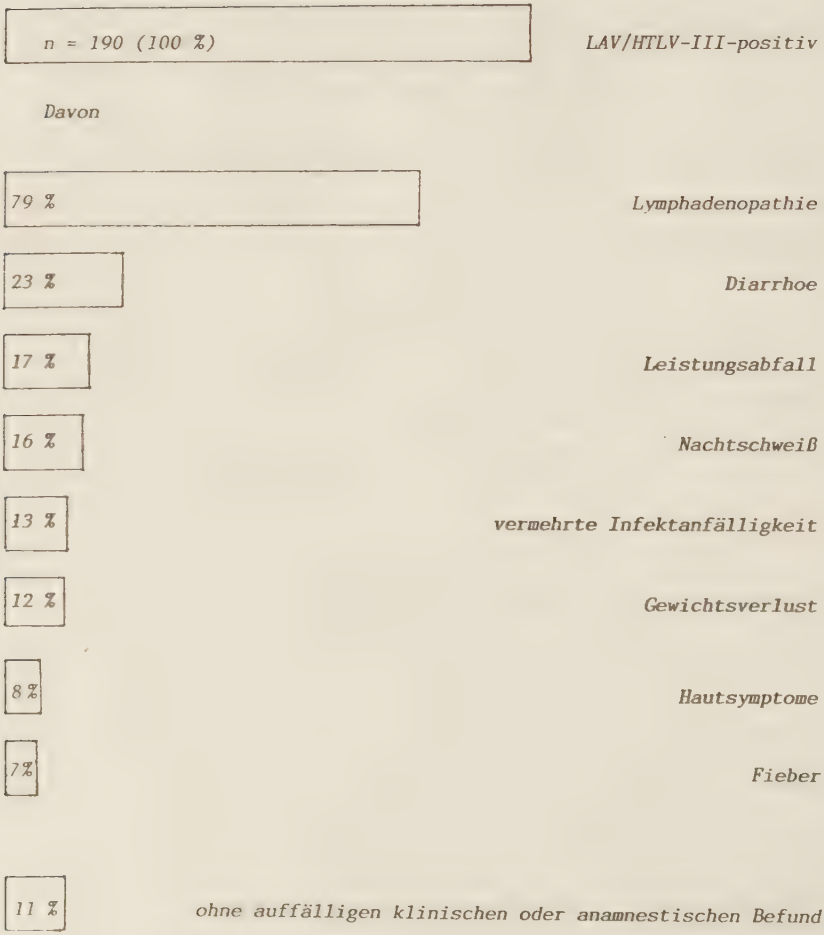
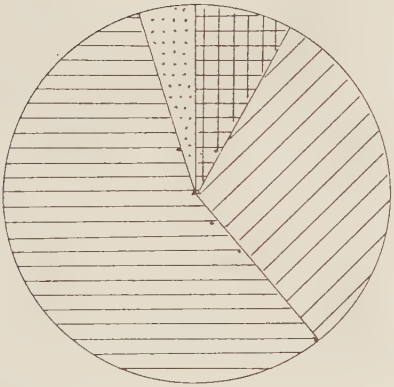


Schaubild 3

Einteilung der LAV/HTLV-III-Infizierten in klinische Gruppen

LAV/HTLV-III-positiv

n = 173



keine klinischen Auffälligkeiten

Lymphadenopathie

AIDS-related complex

"full-blown-AIDS"

Schaubild 4

Durchseuchung und klinische Symptomatik in verschiedenen Altersstufen

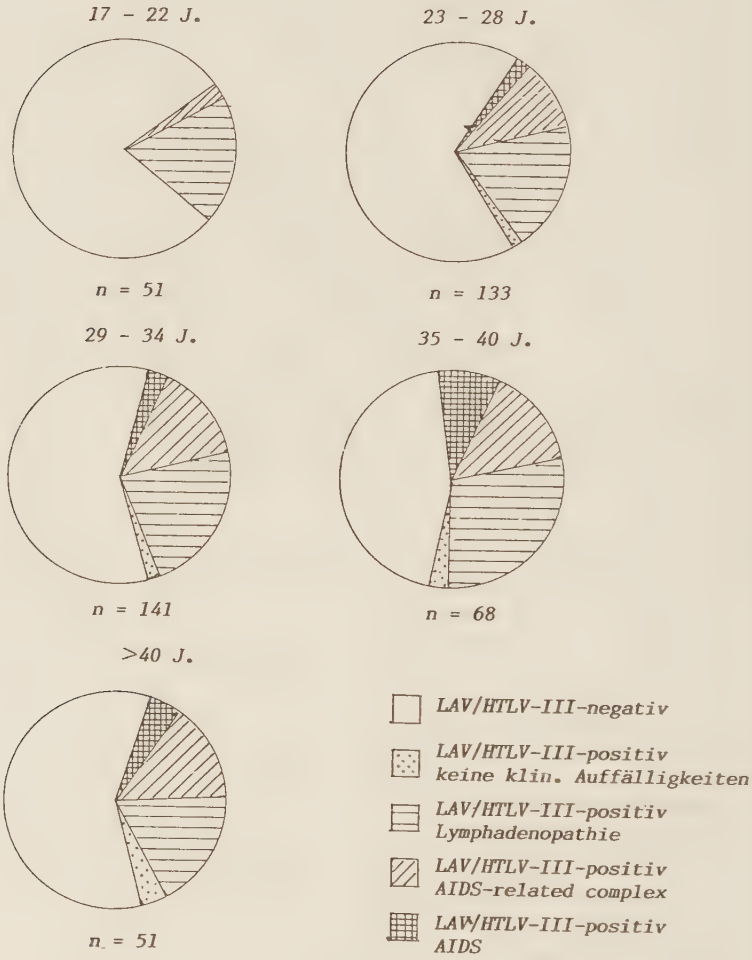
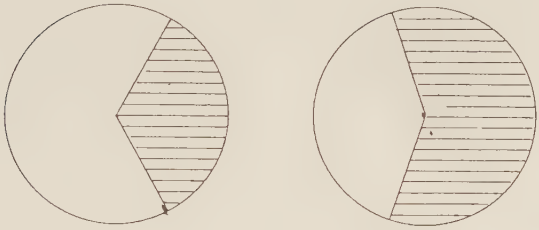


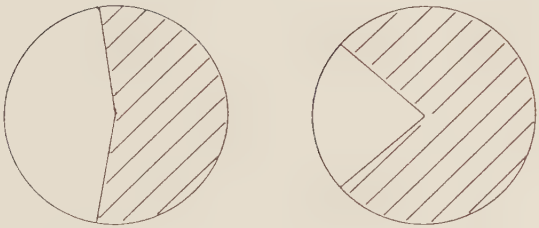
Schaubild 5

LAV/HTLV-III-Serologie im Vergleich mit Lues und HBV

LAV/HTLV-III-negativ *LAV/HTLV-III-positiv*



Lues-Serologie positiv



Hepatitis-B-Serologie positiv

Lues- und HBV-Serologie bei verschiedenen klinischen Gruppen

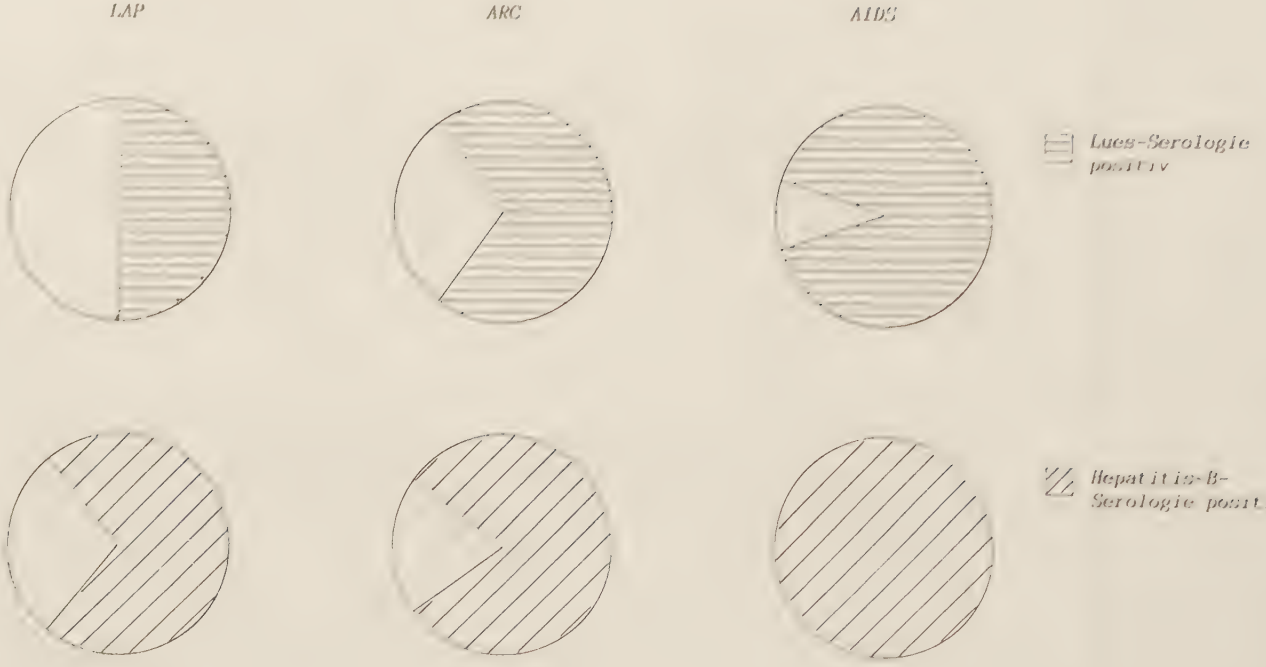


Schaubild 7

Verteilung von T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Probanden

n = 364

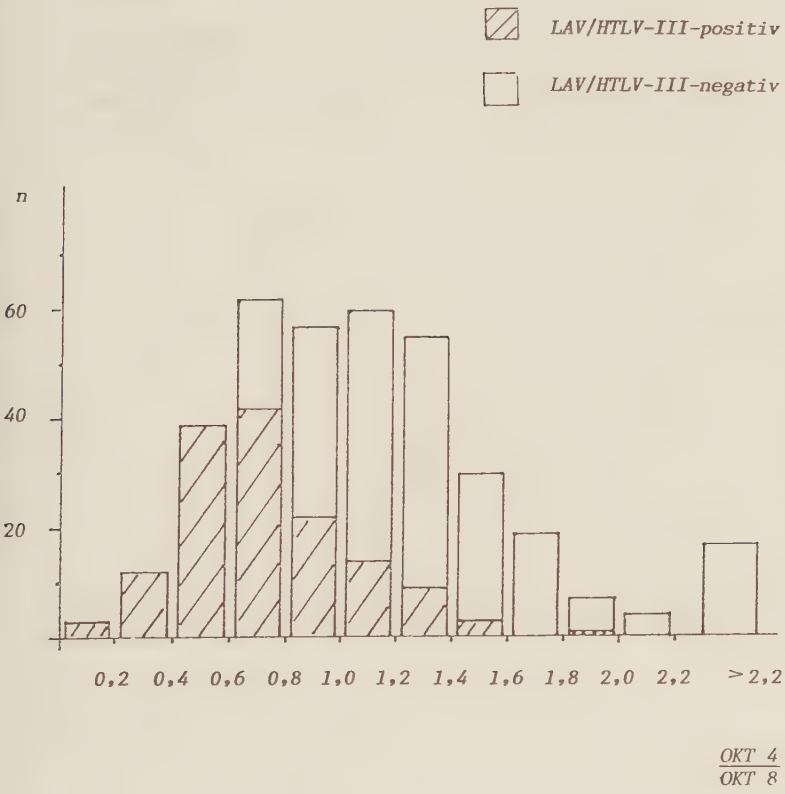


Schaubild 8

Verteilung von Neopterinwerten bei LAV/HTLV-III- positiven und -negativen Probanden

n = 575

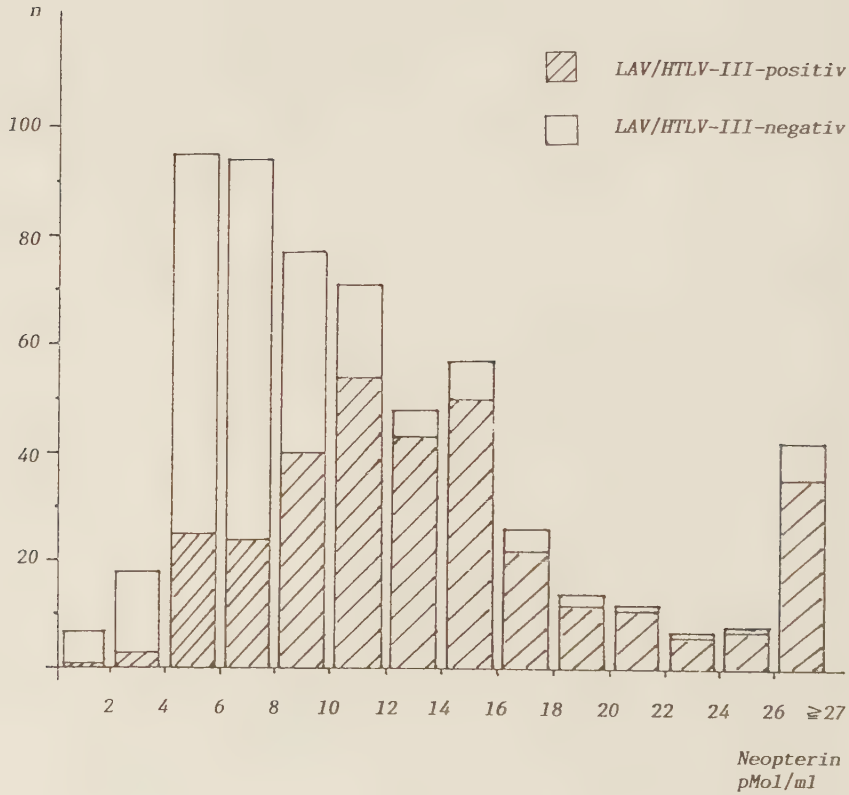


Schaubild 9

Verteilung von Neopterinwerten bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Hämophilen

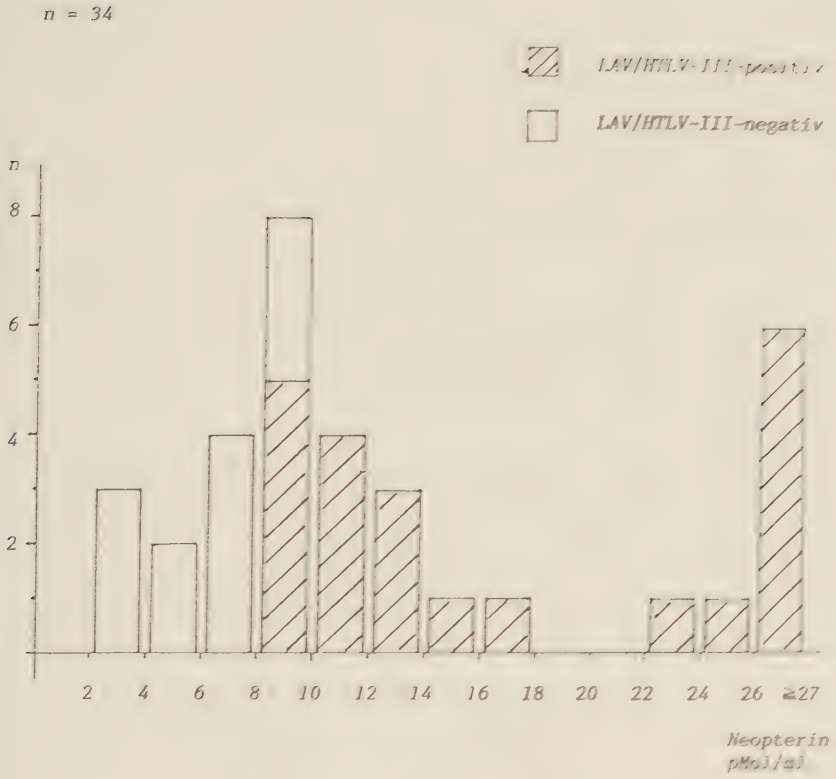


Schaubild 10

Verteilung von β_2-Mikroglobulin bei LAV/HTLV-III-positiven und -negativen Probanden

n = 445

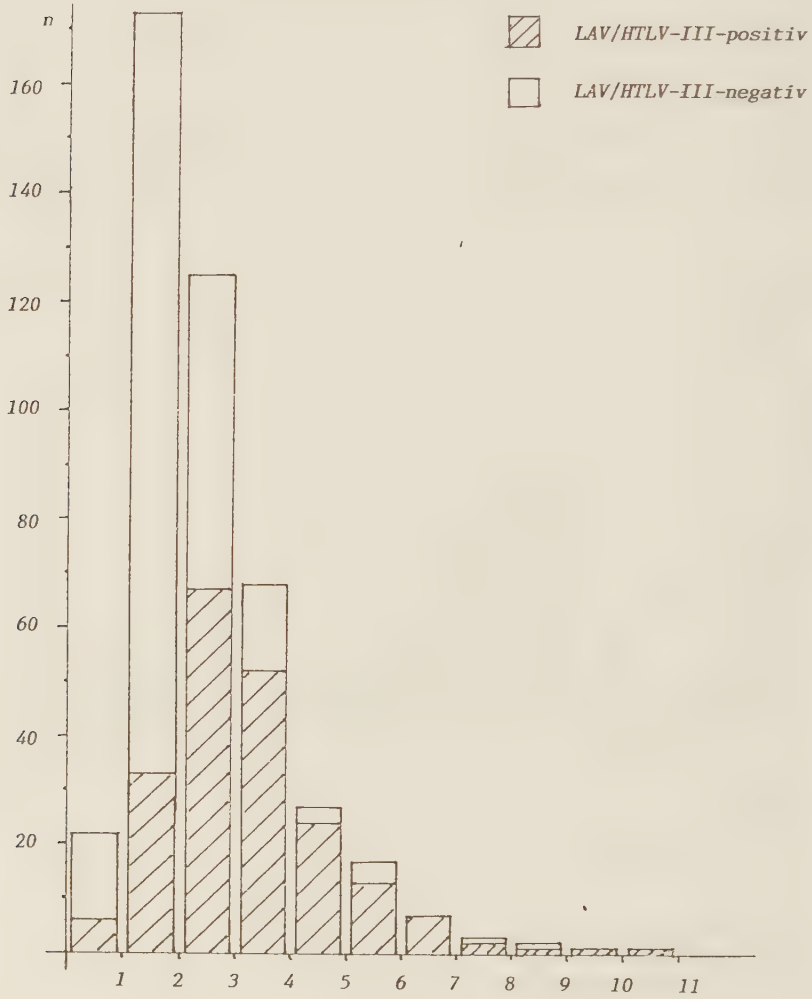
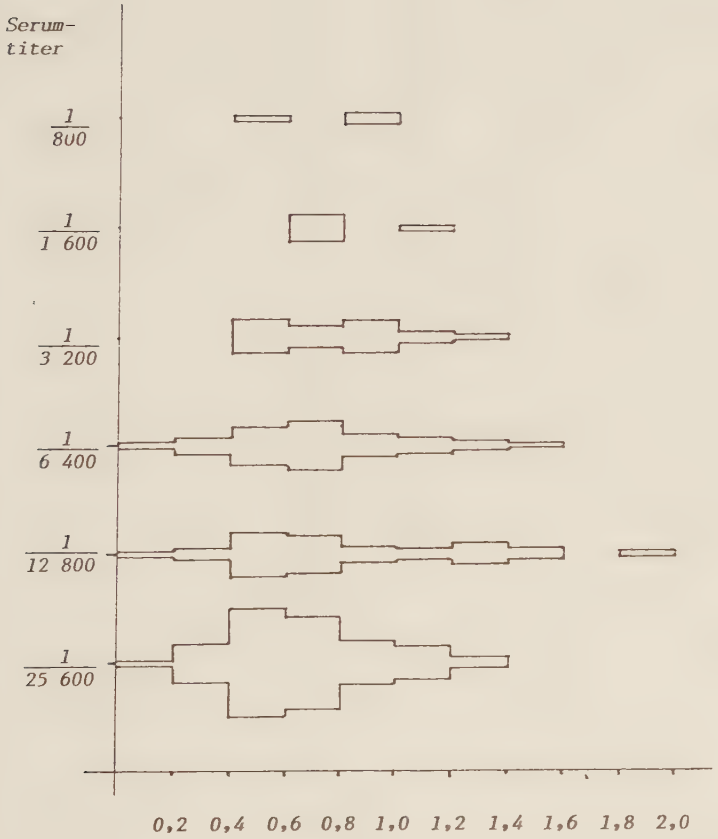


Schaubild 11

T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten bei unterschiedlichen Antikörpertitern



(Die Balkendicke von 1 mm entspricht einer Bestimmung)

OKT 4 / OKT 8

Schaubild 12

Neopterinwerte bei unterschiedlichen Antikörpertitern

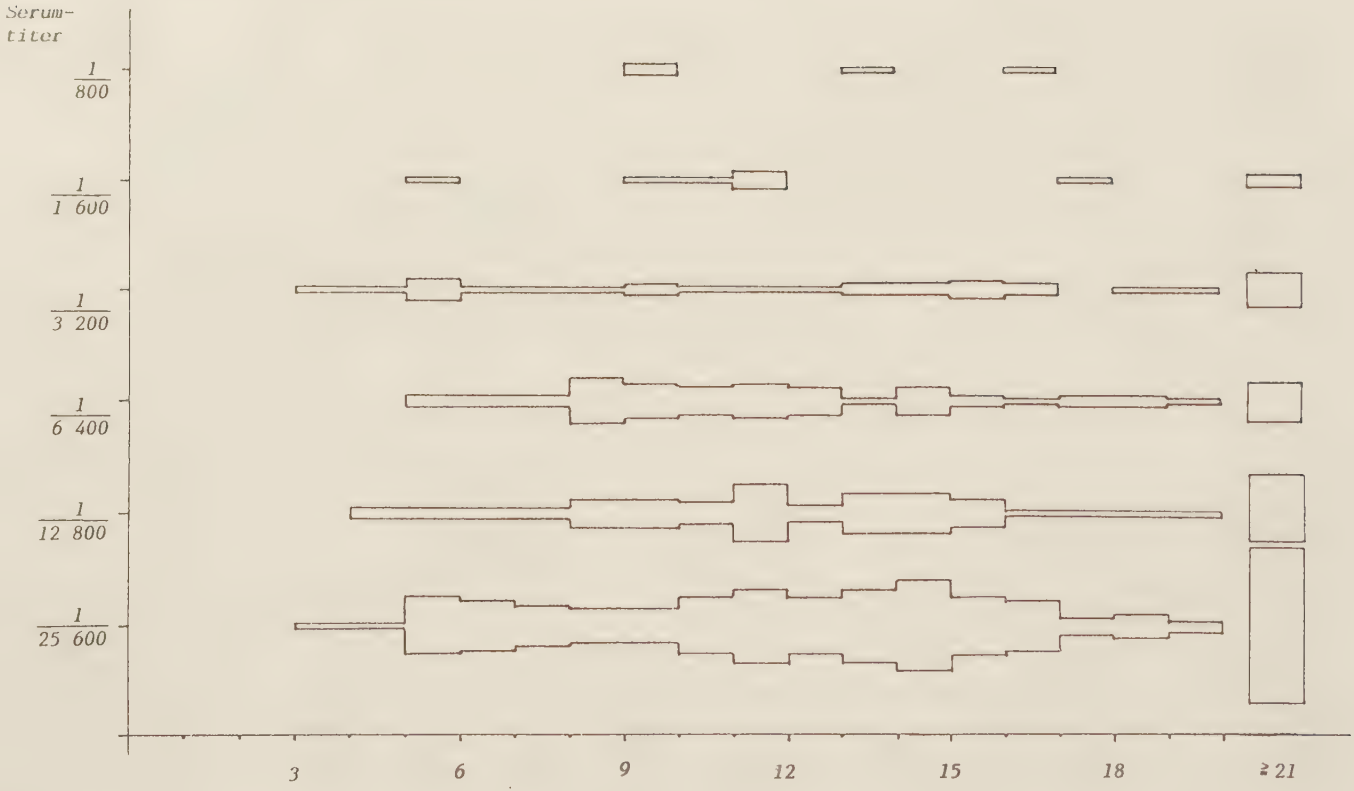


Schaubild 13

B_2-Mikroglobulinwerte bei unterschiedlichen Antikörpertitern

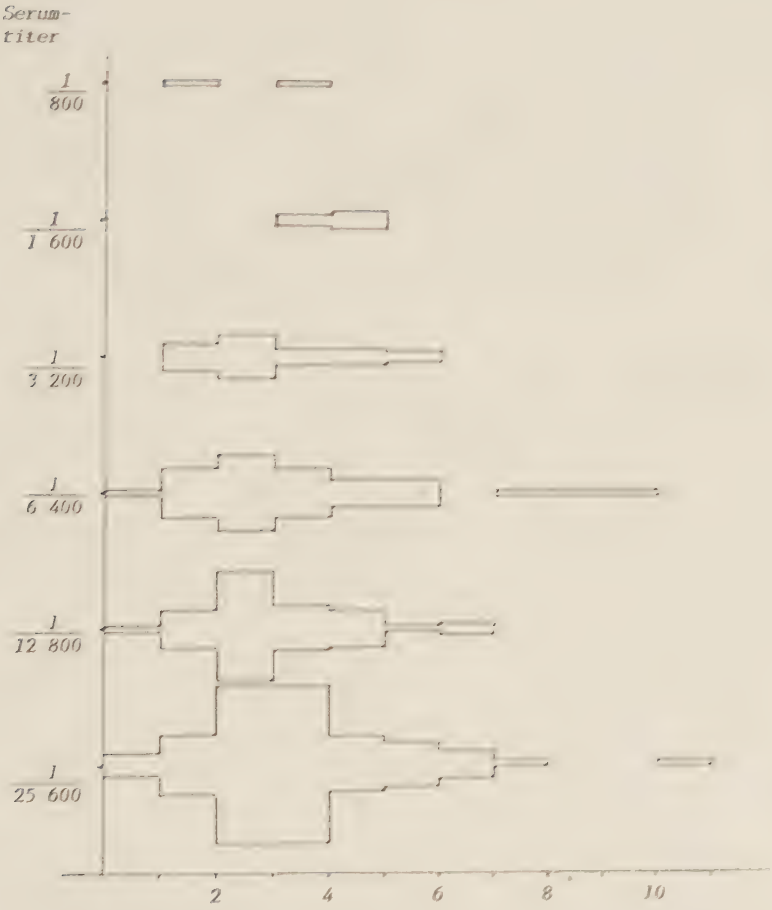
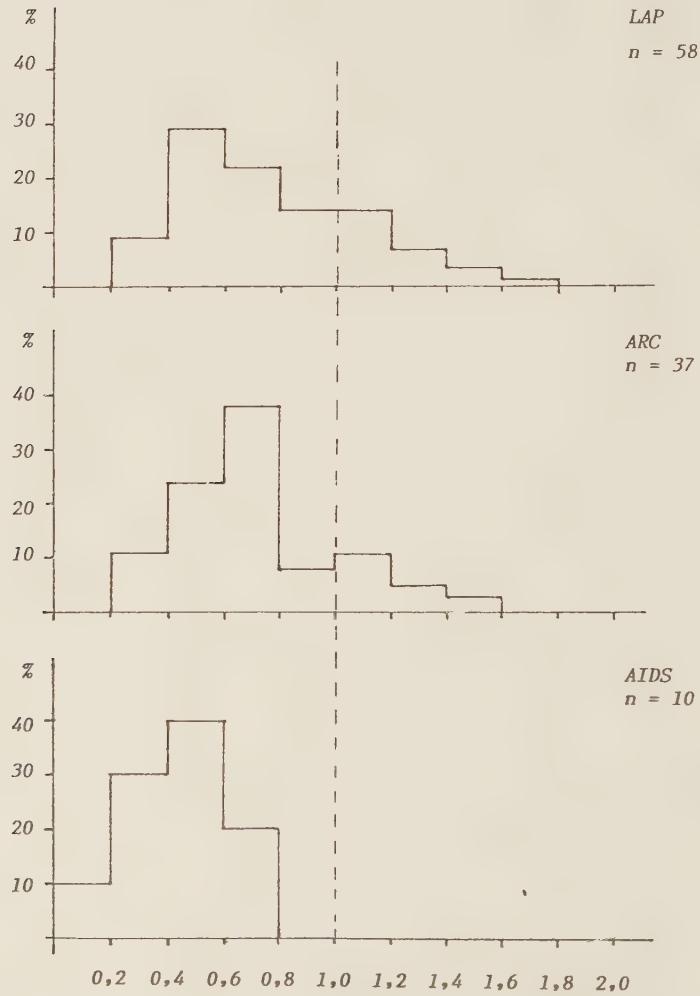


Schaubild 14

Häufigkeitsverteilung von T-Helfer/T-Suppressor-Quotienten in unterschiedlichen klinischen Gruppen



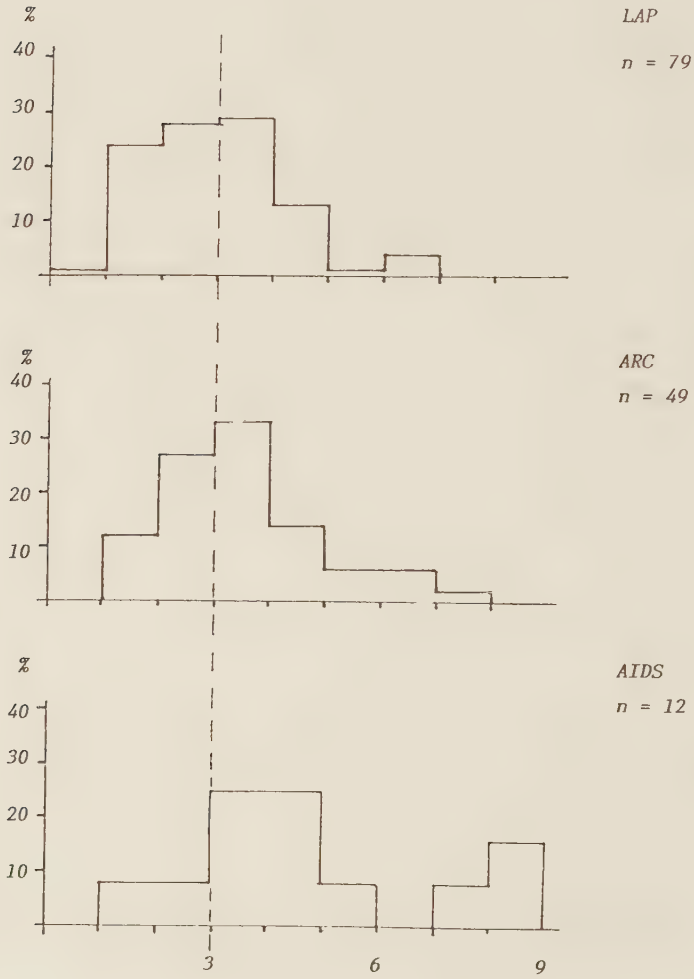
OKT 4
OKT 8

Schaubild 15

Häufigkeitsverteilung von Neopterinwerten in unterschiedlichen klinischen Gruppen

Schaubild 16

Häufigkeitsverteilung von β_2-Mikroglobulinwerten in unterschiedlichen klinischen Gruppen



Literaturangaben

1) - Friedman-Kien, A.E.: Disseminated Kaposi's sarcoma syndrome in young homosexual men.
J. Amer. Acad. Dermat. 5 (1981) 468-471

- Durack, D.T.: Opportunistic Infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men.
N. Engl. J. Med. 305 (1981) 1465-1467

- Gottlieb, M.S./Schroff, R./Schanker, H.M. et al.: Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency.
N. Engl. J. Med. 305 (1981) 1425-1431

- Centers for Disease Control (CDC): Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men - New York City and California. MMWR 30 (1981) 305-308

2) - Stahl, R.E./Friedman-Kien, A.E./Dubin,R./Marmor,M./Zolla-Pazner, S.: Immunologic abnormalities in homosexual men: relationship to Kaposi's sarcoma.
Am. J. Med. 73 (1982) 171-178

- Kornfeld, H./Van de Stouwe, R.A./Lange, M./Reddy, M.M./ Grieco, M.H.: T-Lymphocyte subpopulations in homosexual men.
N. Engl. J. Med. 307 (1982) 729-731

3) - Centers for Disease Control Task Force on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections:
Epidemiologic aspects of the current outbreak of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections.
N. Engl. J. Med. 306 (1982) 248-252

- CDC: Update on Kaposi's sarcoma and opportunistic infections in previously healthy persons. MMWR 31 (1982) No. 22

- CDC: Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among patients with Hemophilia A. MMWR 31 (1982) No. 48

4) - Sonnabend, J./Witkin, S.S./Partilo, D.T.:
Acquired Immunodeficiency Syndrome, opportunistic infections and malignancies in male homosexuals.
JAMA 249 (1983) 2370-2374

(4) - Fauci, A.: The syndrome of Kaposi's sarcoma and opportunistic infections: an epidemiologically restricted disorder of immunoregulation. Ann. Int. Med. 96 (1982) 777-779

- Friedman-Kien, A./Greene, J.B.: The Acquired Immune Deficiency Syndrome.

5) - CDC: Persistent generalized lymphadenopathy among homosexual males. MMWR 31 (1982) 249-251

- Mathur, U./Enlow, R.W./Spigland, I./William, D.C./ Winchester, R.J./Mildvan, D.: Generalized lymphadenopathy: a prodrome of Kaposi's sarcoma in male homosexuals? Abstract No. 853 in: Program and abstracts of the 22nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington DC: American Society for Microbiology, 1982

6) - Mathur, U./Spigland, I./Enlow, R.W./Winchester, R.J. et al.: Longitudinal study of persistant gegenralized lymphadenopathy in homosexual men: relation to Acquired Immunodeficiency Syndrome. The Lancet, 12 May 1984 1033-1039

7) - Francis, D.P. et al.: Epidemic Acquired Immune Deficiency Syndrome: epidemiologic evidence for a transmissible agent. J. Nt. Cancer Inst. 11 (1983) 1-4

8) - Barré-Sinoussi, F./Cherman, J.C./Rey, F. et al.: Isolation of T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome. Science 220 (1983) 868-871

- Popovic, M./Sarngadharan, M.G./Read, E./Gallo, R.C.: Detection, Isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 224 (1984) 497-500

- Montagnier, L./Barré-Sinoussi, F./Cherman, J.C. et al.: A new type of retrovirus isolated from patients presenting with lymphadenopathy and acquired immune deficiency syndrome: structural and antigenic relatedness with equine infectious anaemia virus. Ann. Virol. 135 E (1984) 119-134

9) - Sarngadharan, M.G./Popovic, M./Bruch, L./Schüpbach, J./ Gallo, R.C.: Antibodies reactive with human T-lymphotropic retroviruses (HTLV-III) in the serum of patients with AIDS. Science 224 (1984) 506-508

(9) - Barré-Sinoussi, F./Brun-Vezinet, F./Klatzman, D./Gluckmann, J.C./Montagnier, L. et al.: Detection of IgG antibodies to Lymphadenopathy-associated Virus (LAV) in patients with AIDS or lymphadenopathysyndrome.
The Lancet, 9 June 1984 1253-1256

- Laurence, J./Rouzioux, C./Klatzman, D./Cherman, J.C./ Montagnier, L. et al.: Lymphadenopathy associated viral antibody in AIDS. N. Engl. J. Med. 311 (1984) 1269-1273

- CDC: Antibodies to a retrovirus etiologically associated with AIDS in populations with increased incidence of the syndrome. MMWR 33 (1984) No. 27

- Cheingsang-Popov, R./Weiss, R.A./Dalgleish, A. et al.: Prevalence of antibody to human T-lymphotropic virus type III in AIDS and AIDS-risk patients in Britain.
The Lancet, 1 Sept. 1984, 477-483

- Pauli, G./Vettermann, W./Marcus, U./Jovaisas, E./Koch, M.A.: Nachweis von Antikörpern gegen das humane lymphotrope Retrovirus Typ III in Risikogruppen für AIDS.
MMW 127 (1985) 42-45

10) - Klatzman, D./Barré-Sinoussi, F./Nugeyre, M.T. et al.: Selective tropism of lymphadenopathy-associated virus (LAV) for helper-inducer T-lymphocytes. Science 225 (1984) 59-62

11) Bhalla, R.B./Safai, B. et al.: Abnormally high concentrations of β_2-Microglobulin in Acquired Immunodeficiency Syndrome patients. Clin. Chemistry 29 (1983) 1560

- Wachter, H./Fuchs, D. et al.: Elevated urinary neopterin levels in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. A preliminary report. Hoppe-Saylers Z. f. physiol. Chemie 364 (1983) 34-38

- De Stefano, E./Friedman, R.M. et al.: Acid labile human leucocyte Interferon in homosexual men with Kaposi's sarcoma and lymphadenopathy. J. Infect. Dis. 146 (1982) 451-455

- Kalden, J.R./Burmaster, G.R. et al.: Immunologische Befunde bei homosexuellen Männern mit generalisierter Lymphadenopathie. Prodromalstadium des "Acquired Immune Deficiency Syndrome"?
Klin. Wschr. 62 (1983) 1067-1073

(11) - Zolla-Pazner, S./Wiliam, D. et al.: Quantitation of β_2-Microglobulin and other immune characteristics in a prospective study of men at risk for AIDS. J. Amer. Med. Assoc. 251 (1984) 2951-2955

12) - Kunze, R./Jovaisas, E./Falkenberg, S./Marcus, U./Koch, M.A. et al.: Ergebnisse klinischer und labormedizinischer Untersuchungen an homosexuellen Männern im Rahmen einer AIDS-Beratungsstelle. Bundesgesundheitsblatt 27 (1984) 242-247

13) - Nicholson, J.K.A./McDougal, J.S./Spira, T.J. et al.: Immunoregulatory subsets of the T-helper and T-suppressor cell populations in homosexual men with chronic unexplained lymphadenopathy. J. Clin. Invest. 73 (1984) 191-201

- Pinching, A.J./McManus, T.J./Jeffries, R.J. et al.: Studies of cellular immunity in male homosexuals in London. The Lancet 2 (1983) 126-130

- Fahey, J.L./Prince, H./Weaver, M. et al.: Quantitative changes in T-helper and T-suppressor/cytotoxic lymphocyte subsets that distinguish acquired immune deficiency syndrome from other immune subset disorders. Am. J. Med. 76 (1984) 95-100

14) - Letter to the Editor. N. Engl. J. Med. 310 (1984) No. 3

15) - Schuster, J./Gold, P. et al.: β_2-Microglobulin levels in cancerous and other disease states. Clin. Chem. Acta 67 (1978) 307-313

16) - Niederwieser, D./Huber, C./Wachter,H.: Neopterin, ein neuer biochemischer Marker zur Erfassung aktivierter T-Lymphozyten. Wiener klin. Wochenschrift 95 (1983) Nr. 5 161-164

17) - Melbye, M./Froebel, K.S./Lowe, G./Ebbesen,P. et al.: HTLV-III seropositivity in european hemophiliacs exposed to factor VIII concentrate imported from the USA. The Lancet, 22 Dec. 1984 1444-1446

- Melbye, M./Bigger, R.J./Montagnier, L./Ebbesen, P. et al.: High prevalence of lymphadenopathyvirus (LAV) in european hemophiliacs. The Lancet (1984) 40-41

- Ramsey, R.B./Palmer, E.L./McDougal, J.S. et al.: Antibody to lymphadenopathy-associated virus in hemophiliacs with and without AIDS. The Lancet (1984) 397-398

18) - Köhler, H. (RKI), persönliche Mitteilung

19) - Salahuddin, Z./Groopman, J./Gallo, R.C. et al.:
HTLV-III in symptom-free seronegative persons.
The Lancet, 22 Dec. 1984 1418-1420

20) - Boiteux, F./Vilmer, E./Giro, R./Montagnier, L. et al.:
Letter to the Editor.
N. Engl. J. Med. 7th March 1985 648-649

- Cooper, D.A./Gold, J./Maclean, P. et al.: Acute AIDS
Retrovirus Infection. The Lancet 9 March 1985 537-540

- Tucker, J./Ludlam, C.A./Craig, A. et al.:
HTLV-III-Infection associated with glandular-fever-like
illness in a haemophiliac. The Lancet, 9 March 1985 585

LEBENSLAUF

Name:	Ulrich Marcus
Geburtsdatum:	26. 03. 1958
Geburtsort:	Recklinghausen
Schulbesuch:	1964–1967 Grundschule in Weingarten/Württ.
	1967–1976 Spohn-Gymnasium in Ravensburg
Abitur:	03. 06. 1976
Studium:	Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin ab Sommer-Semester 1977
Prüfungen:	Ärztliche Vorprüfung im März 1979 in Berlin,
	Erstes Staatsexamen im März 1980 in Berlin,
	Zweites Staatsexamen im März 1983 in Berlin
Praktisches Jahr:	Chirurgie im Wenckebach-Krankenhaus, Berlin-Tempelhof (Chefarzt: Dr. Kussin)
	Innere Medizin im Wenckebach-Krankenhaus, II. Innere Abteilung (Chefarzt: Prof. Dr. Dieffenbach)
	Dermatologie im Rudolf Virchow-Krankenhaus, Berlin-Wedding (Chefarzt: Prof. Dr. Stüttgen)
Abschlußprüfung:	Drittes Staatsexamen im Juni 1984 in Berlin
Approbation:	02. 07. 1984
Tätigkeit als Arzt:	Seit dem 01. 10. 1984 als wissenschaftlicher Angestellter am Robert Koch-Institut des Bundesgesundheitsamtes mit der Organisation der AIDS-Diagnostik beschäftigt